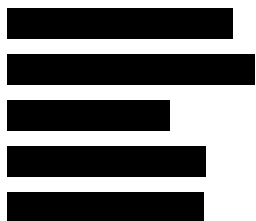


ANALIZA KLINICZNA
Z ELEMENTAMI ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

DUODOPA® W LECZENIU ZAAWANSOWANEJ POSTACI
CHOROBY PARKINSONA U PACJENTÓW
Z PRZECIWWSKAZANIAMI DO GŁĘBOKIEJ STYMULACJI
MÓZGU

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 4 lipca 2016 r.

Analizę uzupełniono w celu dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie nr OT.4351.42.2016.AKa_AKJ.3. Uzupełnienie zakończono dnia 13.02.2017r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynacja i nadzorowanie prac, włączanie i wykluczanie badań, definiowanie problemu decyzyjnego, uzasadnienie wyboru komparatora, ekstrakcja i opis wyników, wnioski, ograniczenia, dyskusja

[REDACTED]

włączanie i wykluczanie badań, charakterystyka badań, rekomendacje finansowe, status refundacyjny, poszerzona analiza bezpieczeństwa, opracowania wtórne, badania w toku

[REDACTED]

wytyczne praktyki klinicznej, ekstrakcja wyników

[REDACTED]

opis problemu zdrowotnego, charakterystyka interwencji

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP.....	14
1.1. Cel analizy klinicznej.....	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	14
2. PROBLEM ZDROWOTNY	16
2.1. Definicja	16
2.2. Epidemiologia.....	16
2.3. Etiologia i patogenez.....	20
2.4. Obraz kliniczny.....	21
2.4.1. Objawy ruchowe choroby Parkinsona	21
2.4.2. Objawy pozaruchowe choroby Parkinsona	22
2.5. Kryteria rozpoznania choroby Parkinsona	22
2.6. Ocena stopnia nasilenia objawów.....	24
2.7. Powikłania i rokowanie.....	24
2.8. Leczenie choroby Parkinsona.....	25
2.8.1. Leczenie farmakologiczne.....	26
2.8.2. Leczenie operacyjne	27
2.9. Wytyczne praktyki klinicznej	27
2.9.1. Wytyczne polskie	27
2.9.2. Wytyczne zagraniczne	28
2.9.3. Podsumowanie wytycznych	30
2.10. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	30
2.11. Rekomendacje finansowe	36
2.11.1. Rekomendacje AOTMiT	36
2.11.2. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA.....	37
3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	39
3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	39
3.2. Określenie problemu decyzyjnego.....	39
3.2.1. Populacja docelowa	39
3.2.2. Interwencja.....	40

3.2.3.	Komparatory	40
3.2.4.	Punkty końcowe	40
4.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	42
4.1.	Lewodopa z karbidopą w podaniu dojelitowym (Duodopa) [50]	42
4.2.	BSC	45
4.2.1.	Lewodopa	45
4.2.2.	Agoniści receptorów dopaminy	47
4.2.3.	Inhibitory MAO-B	50
4.2.4.	Inhibitory COMT	51
4.2.5.	Leki antycholinergiczne	52
4.2.6.	Blokery receptora NMDA	52
5.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	54
5.1.	Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	54
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia	54
5.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy	54
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy	56
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych	56
5.3.1.	Strategia wyszukiwania	56
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	57
5.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji	57
5.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	58
5.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych	58
5.5.	Analiza statystyczna wyników	58
5.6.	Ocena siły dowodów naukowych	59
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	60
6.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej	60
6.2.	Struktura analizy	63
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ (ANALIZA GŁÓWNA)	64
7.1.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	64
7.2.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania DD vs BSC	66
7.2.1.	Komplikacje późnego okresu choroby	66
7.2.2.	Ocena funkcji motorycznych	67
7.2.3.	Aktywność życia codziennego	68
7.2.4.	Ocena funkcji neuropoznawczych i nastroju	68
7.2.5.	Poprawa w skali ogólnego wrażenia klinicznego	68

7.2.6.	Jakość życia.....	69
7.3.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania DD vs BSC.....	70
7.4.	Wyniki z przedłużonej fazy badania.....	71
7.4.1.	Skuteczność.....	71
7.4.2.	Bezpieczeństwo.....	74
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	76
8.1.	Alerty bezpieczeństwa.....	76
8.2.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności na podstawie ChPL.....	77
9.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	80
10.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	83
11.	OGRANICZENIA.....	84
12.	DYSKUSJA.....	86
13.	BIBLIOGRAFIA.....	89
14.	SPIS TABEL.....	99
ANEKS A.	GŁÓWNA ANALIZA KLINICZNA.....	101
A.1.	Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej.....	101
A.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	103
A.3.	Badania wykluczone z analizy.....	105
A.4.	Badania w toku.....	107
ANEKS B.	WYNIKI ANALIZ KLINICZNEJ UZUPEŁNIAJĄCEJ.....	110
B.1.	Charakterystyka badań.....	110
B.2.	Wyniki uzupełniającej analizy klinicznej dla porównania DD vs BSC.....	113
B.2.1.	Komplikacje późnego okresu choroby.....	113
B.2.2.	Ocena funkcji motorycznych.....	115
B.2.3.	Aktywności życia codziennego.....	116
B.2.4.	Ocena funkcji neuropoznawczych i nastroju.....	116
B.2.5.	Jakość życia.....	117
B.3.	Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	118
B.4.	Wnioski końcowe.....	120
B.5.	Ograniczenia.....	120
ANEKS C.	SZACOWANIE WARTOŚCI PARAMETRÓW UWZGLĘDNIONYCH W MODELU EKONOMICZNYM.....	122

C.1. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	122
C.2. Wyniki przeszukania baz danych.....	124
C.3. Dostępność dowodów naukowych.....	125
C.3.1. Charakterystyka badania Fernandez 2014	129
C.4. Wyniki analizy skuteczności.....	131
C.4.1. Komplikacje późnego stanu choroby.....	131
C.4.2. Ocena funkcji motorycznych	134
C.4.3. Aktywność życia codziennego	134
C.4.4. Ocena funkcji neuropoznawczych i nastroju	135
C.4.5. Poprawa w skali ogólnego wrażenia klinicznego	135
C.4.6. Jakość życia.....	136
C.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	137
C.6. Wnioski końcowe	139
C.7. Porównanie badań Olanow 2014 i Fernandez 2014.....	139
ANEKS D. WYKORZYSTANE SKALE I NARZĘDZIA.....	143
D.1. Charakterystyka skal stosowanych w badaniach klinicznych.....	143
D.2. Formularz oceny wiarygodności badań	151
D.3. Formularze ekstrakcji danych z badania.....	151

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APO	Apomorfina
ARD	Agoniści receptorów dopaminowych
bd	Brak danych
BSC	Najlepsza opieka standardowa (<i>Best Standard Care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CGI-I	Ogólne wrażenie poprawy (<i>Clinical Global Impression</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
COMT	Katecholo-O-Metylotransferaza (<i>Catechol-O-Methyltransferase</i>)
CT	Badanie kliniczne (<i>Clinical Trial</i>)
DBS	Głęboka stymulacja mózgu (<i>Deep Brain Stimulation</i>)
DD	system DuoDopa
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)

H&Y	Skala Hoehn & Yahr
GPI	Wewnętrzna część gałki bladej (<i>Globus Pallidus Interna</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (<i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (<i>Interquartile Range</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MAO-B	Monoaminooksydaza B (<i>Monoamine oxidase B</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NMDA	receptor N-metylo-D-asparaginowy
NNH	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać niepożądany efekt zdrowotny lub jeden negatywny punkt końcowy u jednej z nich (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number needed to treat</i>)
OB	Okres obserwacji
p	Poziom istotności statystycznej
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)

PD	Choroba Parkinsona (<i>Parkinson Disease</i>)
PDQ	Jakość życia z chorobą Parkinsona (<i>Parkinson Disease Quality of Life</i>)
PEG	Przezskórna gastrostomia (<i>Percutaneous Endoscopic Gastrostomy</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PLC	Placebo
PP	Analiza zgodnie z protokołem badania (<i>Per Protocol</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RLS	Zespół niespokojnych nóg (<i>Restless Legs Syndrome</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SIGN	Szkocka agencja rządowa zajmująca się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC	Szkockie konsorcjum medyczne (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
STN	Jądro niskowzgórzowe (<i>Subthalamic Nucleus</i>)
TK	Tomografia komputerowa
UPDRS	Skala oceny zaawansowania choroby Parkinsona (<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WHO Światowa organizacja zdrowia
(*World Health Organization*)

WMD Średnia ważona różnica
(*Weighted Mean Difference*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego z lewodopy i karbidopy w postaci żelu dojelitowego (system Duodopa, DD) w leczeniu zaburzeń motorycznych u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie w wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). W celu odnalezienia doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia przeszukano następujące bazy informacji medycznej: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Poszukiwano badań RCT porównujących bezpośrednio DD względem BSC (zoptymalizowana terapia standardowa). Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. W ramach analiz uzupełniających prowadzonych drogą przeglądu systematycznego poszukiwano także dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności DD oraz danych z badań obserwacyjnych na potrzeby kolejnych dokumentów analizy HTA dla wnioskowanej technologii.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 647 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej oceny na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 47 pozycji, spośród których kryteria włączenia do głównej analizy klinicznej spełniło 1 badanie (8 pozycji bibliograficznych) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DD vs BSC. W 12-tygodniowym badaniu RCT prowadzonym metodą grup równoległych udział wzięło 71 pacjentów, natomiast do przedłużonej fazy badania trwającej 52 tyg. włączono 62 pacjentów. W ramach tego samego procesu zidentyfikowano także 2 badania RCT w układzie grup naprzemiennych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DD vs BSC w krótkim 3 tyg. horyzoncie czasowym dodatkowo prowadzone wśród niewielkiej grupy pacjentów (łącznie 36 pacjentów). Badania te stanowią analizę uzupełniającą. W ramach odrębnego przeszukania systematycznego prowadzonego na potrzeby dalszych analiz HTA odnaleziono dodatkowo 30 badań obserwacyjnych, w których ocenie poddano DD, przy czym ze względu na ograniczenie kryteriów włączenia do punktu końcowego umożliwiającego zasilenie modelu ekonomicznego do dalszej analizy zakwalifikowano pojedyncze prospektywne badanie prowadzone wśród 354 pacjentów przez okres 52 tyg. Dane wyjściowe dla uwzględnionej populacji wskazują na nieznacznie większe obciążenie chorobą wśród chorych włączonych do badania obserwacyjnego w stosunku do głównego badania RCT.

■ Wyniki analizy skuteczności

W bezpośrednim porównaniu po 12 tygodniach leczenia wykazano istotną statystycznie przewagę DD nad BSC w odniesieniu do:

- redukcji czasu spędzonego w stanie *off* (MD = -1,91 h [-,305; -0,76], p = 0,0015),
- wydłużenia czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez (MD = 2,28 h [0,47; 4,09], p = 0,0142),
- wydłużenia czasu spędzonego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez (MD = 1,86 h [0,56; 3,17], p = 0,0059),
- poprawy wyniku w skali UPDRS IV (MD = -1,20 [-2,4; -0,1], p = 0,0361),
- poprawy w zakresie aktywności życia codziennego w skali UPDRS II (MD = -3,00 [-5,3; -0,8], p = 0,0086),
- ogólnego wrażenia poprawy w ocenie badacza (MD = -0,70 [-1,4; -0,1], p = 0,0258),
- jakości życia wg PDQ-39:
 - ogółem (MD = -7,00 [-12,6; -1,4], p = 0,0155),
 - w zakresie sprawności ruchowej (MD = -10,40 [-19,1; -1,8], p = 0,0184),
 - w zakresie aktywności dnia codziennego (MD = -11,60 [-20,6; -2,5], p = 0,0129),
 - w zakresie komunikowania się (MD = -13,80 [-20,8; -6,8], p = 0,0002),
- jakości życia w skali EQ-5D-VAS (MD = 11,4 [4,0; 18,9], p = 0,0033).

Ponadto wykazano, iż efekty zdrowotne uzyskane po 12 tygodniach w części randomizowanej badania utrzymywały się w przedłużonej fazie badania, trwającej 52 tyg.

Dane dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy uzupełniającej oraz z włączonego badania obserwacyjnego są zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniu RCT.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

W grupie DD w porównaniu z grupą kontrolną nie odnotowano wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR = 0,95 [0,86; 1,04]), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 0,66 [0,23; 1,87]), jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (RR = 0,46 [0,04; 4,84]). Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i była związana z procedurą chirurgiczną lub urządzeniem. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: ból brzucha, ból związany z procedurą, zakażenie rany, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia oraz nudności. W odniesieniu do żadnego z raportowanych szczegółowych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Profil bezpieczeństwa DD w fazie przedłużonej badania pozostawał niezmienny.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy uzupełniającej oraz z włączonego badania obserwacyjnego są zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniu RCT.

■ Wnioski końcowe

DD jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z zaawansowaną postacią PD. Stosowanie DD w porównaniu z BSC prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy ogólnej kondycji fizycznej chorych, wyrażonej wydłużeniem stanu *on* bez dyskinez i bez uciążliwych dyskinez przy jednoczesnej redukcji czasu spędzonego w stanie *off*, co przekłada się na poprawę w zakresie aktywności życia codziennego oraz poprawę jakości życia. Korzyści zdrowotne z zastosowanej terapii DD utrzymywały się przez cały okres trwania badania (łącznie 52 tygodnie). Potwierdzeniem skuteczności DD w przedmiotowej populacji jest także wysoka zgodność wyników prospektywnego badania obserwacyjnego z wynikami uzyskanymi w badaniu RCT.

Obie oceniane interwencje charakteryzowały się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w zakresie występowania dyskinez i powikłań wynikających z właściwości farmakologicznych lewodopy. Szczegółowa

analiza profilu bezpieczeństwa wskazała, że najczęściej raportowanymi powikłaniami DD były zdarzenia związane z systemem do podania leku, do których należały: ból brzucha, ból związany z procedurą, zakażenie rany, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia oraz nudności. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonej fazy badania oraz badań włączonych do analiz uzupełniających, są zgodne z wynikami uzyskanymi w fazie RCT.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego z lewodopy i karbidopy w postaci żelu dojelitowego (system Duodopa) w leczeniu zaburzeń motorycznych u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS (Rozdz. 1.2).

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe) (Tabela 1).

Tabela 1.
Definiowanie problemu decyzyjnego

Obszar	Definicja
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba Parkinsona rozpoznana wg kryteriów UK PDS Brain Bank; • Czas trwania choroby powyżej 5 lat, • Zaawansowana postać choroby, tj. stany <i>off</i> i/lub stany <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami, trwające co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta, udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera; • Potwierdzona skuteczność stosowania lewodopy we wcześniejszym leczeniu; • Wyczerpanie możliwości prowadzenia skutecznej terapii lekami doustnymi o różnych mechanizmach działania lub wystąpienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków; • Obecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu (DBS); • Codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć PEG oraz pompę; • Brak ciężkiej depresji w skali Becka lub brak znacznego nasilenia funkcji poznawczych, umożliwiające dalszą współpracę chorego, a tym samym skuteczną kontynuację terapii; • Brak przeciwwskazań do stosowania systemu DuoDopa zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Duodopa (DD) preparat złożony, lewodopy i karbidopy, w postaci żelu podawany za pomocą specjalnej pompy w postaci ciągłego wlewu dojelitowego, przez przezskórną gastrostomię (PEG)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Zoptymalizowana doustna terapia standardowa (BSC)

Obszar	Definicja
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none">• Komplikacje późnego okresu choroby (czas spędzony w stanie <i>off</i>, czas spędzony w stanie <i>on</i>, UPDRS IV),• Funkcje motoryczne (UPDRS III),• Aktywność życia codziennego (UPDRS II),• Funkcje poznawcze i nastrój (UPDRS I),• Ogólne wrażenie poprawy (CGI-I),• Jakość życia (PDQ-39, EQ-5D, skala obciążenia opiekuna wg Zarita),• Profil bezpieczeństwa:<ul style="list-style-type: none">• AE,• przerwanie terapii z powodu AE,• SAE,• zgony,• AE szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentów,• Komplikacje związane z urządzeniem

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Choroba Parkinsona (PD) cechuje się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych, o nieznannej etiologii. Jej istotą jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej, prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie, a podstawowymi objawami – spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu i postawy. Objawom tym towarzyszą zwykle zaburzenia wegetatywne. [1] W chwili obecnej nie istnieje żaden test diagnostyczny, który umożliwiłby definitywne odróżnienie PD od innych stanów chorobowych o podobnych objawach. Diagnoza zwykle odbywa się na podstawie zebranego wywiadu oraz badania fizycznego. Do symptomów PD można zaliczyć hipokinezę (obniżona aktywność mięśniowa), bradykinezę (spowolnienie ruchowe), sztywność ciała i drżenie spoczynkowe. [2]

Klasyfikacja PD ze względu na stopień zaawansowania choroby [3]:

1. Faza przedkliniczna – zmniejszenie liczby neuronów istoty czarnej i obniżenie poziomu dopaminy w strukturach mózgowych, trwa ok. 3–7 lat.
2. Faza kliniczna – poziom dopaminy spada do 20–30% wartości wyjściowej i pojawiają się objawy parkinsonowskie:
 - postać wczesna, niepowikłana – efekt leczenia jest dobry (tzw. miesiąc miodowy), trwa kilka lat;
 - postać późna, zaawansowana faza choroby – pojawienie się nowych objawów i problemów, takich jak: upadki, zaburzenia snu, depresja, zaburzenia psychiczne. Działanie leków słabnie, pojawiają się objawy niepożądane, związane z długoletnim stosowaniem lewodopy. [4]

2.2. Epidemiologia

Świat i Europa

PD jest drugim, po chorobie Alzheimera, najczęstszym zespołem neurodegeneracyjnym. Częstość występowania PD na świecie wzrasta wraz z wiekiem i wynosi od 41/100 000 w grupie wiekowej 40-49 lat do 1903/100 000 w grupie wiekowej powyżej 80 lat, natomiast ogólna częstość w populacji dorosłych szacowana jest na 315/100 000 (Tabela 2). [5] Rozpowszechnienie choroby w krajach rozwiniętych szacuje się na 0,3% całej populacji, natomiast w populacji osób powyżej 60. roku życia wskaźnik ten wynosi 1–2%. [6]

Uśredniona zapadalność na chorobę Parkinsona mieści się w przedziale od 4 do 20/100 000 dla wszystkich grup wiekowych. [2] Średni wiek w momencie diagnozy wynosi 60 lat, a czas życia od

diagnozy szacuje się na około 15 lat. Z powodu starzenia się społeczeństw zachodnich spodziewany jest wzrost częstości występowania PD.[7] Istnieją dowody na to, że częściej chorują mężczyźni niż kobiety (3:2), jednak dane te nie zostały potwierdzone we wszystkich badaniach i wydaje się, że odnoszą się głównie do populacji państw zachodnich po 70. roku życia. [1, 6]

Tabela 2.
Częstość występowania oraz zapadalność na PD na świecie ogółem oraz w podziale na grupy wiekowe [5]

Przedział wiekowy	Chorobowość [5]	Zapadalność
40–49 lat	41/100 000	bd
50–59 lat	107/100 000	bd
55–64 lata	173/100 000	bd
60–69 lat	428/100 000	bd
65–74 lata	425/100 000	bd
70–79 lat	1087/100 000	bd
80 lat i powyżej	1903/100 000	bd
Ogółem	315/100 000	4–20//100 000 [2]

Zgodnie z przeglądem systematycznym von Campenhausen 2005, którego celem była analiza częstości występowania choroby Parkinsona w wybranych krajach europejskich, rozpowszechnienie PD w Europie wynosi 65,6–12 500/100 000, natomiast zapadalność szacowana jest na od 4,9/100 000 do 346/100 000 w zależności od kraju (Tabela 3). Najbardziej zaawansowaną postać PD określoną jako stadium IV oraz V w skali Hoehn & Yahr, odnotowano odpowiednio u 7–35% oraz 0–10% chorych w populacji europejskiej (Tabela 4). [8]

Tabela 3.
Częstość występowania oraz zapadalność na PD w wybranych krajach europejskich (przegląd systematyczny von Campenhausen 2005) [8]

Kraj	Chorobowość	Zapadalność
Francja	121–1 470/100 000	bd
Niemcy	713–12 500/100 000	bd
Włochy	65,6–257,2/100 000	4,9–346/100 000
Holandia	1 300–1 400/100 000	11,5/100 000
Portugalia	130/100 000	bd
Hiszpania	161,5–1 500/100 000	8,2/100 000
Szwecja	115/100 000	11/100 000
Wielka Brytania	108,4–164,2/100 000	12–26/100 000

Tabela 4.
Częstość występowania PD w zależności od stopnia zaawansowania choroby w skali Hoehn & Yahr (przegląd systematyczny von Campenhausen 2005) [8]

Kraj	Rok publikacji	Liczba pacjentów	Stopień zaawansowania PD				
			Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Stadium V
Włochy	1998	104	31%	36%	14%	15%	4%
	1987	34	38%	29%	12%	18%	3%
	2004	81	11%	49%	15%	20%	5%
Hiszpania	2003	20	25%	30%	30%	15%	0%
	2002	30	10%	64%	17%	7%	3%
Wielka Brytania	1986	249	14%	13%	23%	35%	10%

Polska

Ze względu na brak wskaźników epidemiologicznych odpowiadających ściśle populacji docelowej analizy, poniżej podjęto próbę przedstawienia dostępnych danych możliwie jak najbardziej zbliżonych do populacji docelowej.

Według danych opublikowanych w raporcie Głównego Urzędu Statystycznego w 2004 r. w Polsce 89 800 osób dotkniętych było chorobą Parkinsona, co stanowi 0,3% ogólnej populacji (Tabela 5). Częstość występowania tego schorzenia wzrasta wraz z wiekiem. [9] Rocznie na tę chorobę zapada około 8 tys. osób. [4]

Tabela 5.
Dane z raportu „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku” [9]

Przedział wiekowy	Liczba chorych w 2004 roku	Ludność Polski w 2004 roku	Chorobowość
50-59 lat	8 500	5 206 800	0,2%
60-69 lat	17 700	3 073 200	0,6%
70+ lat	63 700	3 456 600	1,8%
Ogółem	89 800	31 796 600	0,3%

Rozpowszechnienie PD w Polsce oszacowano ponadto na podstawie badania PolSenior prowadzonego w latach 2007–2011, którego celem była analiza aspektów medycznych, psychologicznych, socjologicznych i ekonomicznych starzenia się ludzi w Polsce. Wyniki oparte były o wywiady kwestionariuszowe oraz badania lekarskie przeprowadzone wśród losowej grupy 5695 pacjentów obu płci po 55. roku życia. Oszacowana częstość występowania PD w badanej grupie wynosiła 2,34%. Choroba występowała istotnie częściej w grupie osób po 65. roku życia, a ponadto wykazano istotne statystycznie zróżnicowanie częstości występowania PD w zależności od grupy wiekowej ($p < 0,01$; Tabela 6). Wśród pacjentów po 65. roku życia odnotowano także znamienne

statystycznie różnice w częstości występowania PD w zależności od płci – chorobę rozpoznano u 3,07% mężczyzn oraz 2,1% kobiet ($p = 0,03$). [10]

Tabela 6.

Częstość występowania PD wśród osób w wieku ≥ 65 lat w zależności od grupy wiekowej na podstawie badania PolSenior 2007–2011 [10]

Przedział wiekowy	Częstość występowania PD, n/N (%)
65–69 lat	9/777 (1,16%)
70–74 lata	11/920 (1,2%)
75–79 lat	36/834 (4,32%)
80–84 lata	20/783 (2,55%)
85–89 lat	37/854 (4,33%)
≥ 90 lat	15/756 (1,98%)

Według danych opublikowanych przez AOTMiT w Analizie Weryfikacyjnej dla leku Hitoff w 2016 roku (AOTMiT-OT-4350-30/2015) głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia parkinsonizmu jest wiek. W grupie wiekowej 50–54 lata współczynnik zapadalności wynosi 20/100 000, podczas gdy u osób w wieku 70–74 lata wynosi on już 80/100 000. W grupach wiekowych po 70. roku życia współczynnik zapadalności jest wyższy u mężczyzn niż u kobiet (Tabela 7). [11]

Tabela 7.

Zapadalność na PD w zależności od grupy wiekowej oraz płci na podstawie Analizy Weryfikacyjnej dla leku Hitoff (AOTMiT-OT-4350-30/2015) [11]

Parametr	Zapadalność
Wiek	
50–54 lata	20/100 000
60–64 lata	30/100 000
70–74 lata	80/100 000
Płeć	
Mężczyźni po 70. r.ż.	100/100 000
Kobiety po 70. r.ż.	70/100 000

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci z zaawansowaną PD, u których dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz u których występują przeciwwskazania do DBS. Jak wynika z odnalezionych publikacji na najbardziej zaawansowaną postać choroby, określoną jako stadium IV w skali Hoehn & Yahr, cierpi 16% chorych, u 10% pacjentów obserwuje się brak odpowiedzi na doustne leczenie, natomiast około 30–40% chorych kierowanych do zabiegu DBS nie przechodzi pomyślnie kwalifikacji do przeprowadzenia tej metody leczenia (Tabela 8). [12–15]

Tabela 8.
Odsetek chorych na PD w zależności od zaawansowania choroby, braku odpowiedzi na leczenie doustne i przeciwwskazań do DBS

Kryterium	Odsetek chorych	Źródło danych
Zaawansowana postać PD	15,8%	[12]
Ciężkie powikłania ruchowe nieodpowiadające na leczenie doustne lewodopą	9,8%	[13]
Przeciwwskazania do DBS	30–40%	[14, 15]

2.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia PD nie została dotychczas jednoznacznie ustalona. Podkreśla się wieloczynnikową genezę choroby, uzależnioną od współwystępowania czynników genetycznych i środowiskowych. [1]

Podobnie jak w przypadku innych chorób neurodegeneracyjnych, starzenie się jest największym czynnikiem ryzyka PD, chociaż 10% diagnozowanych przypadków występuje u osób poniżej 45. roku życia. [6] Mimo że PD jest uważana za chorobę o podłożu spontanicznym, wyniki badań epidemiologicznych wykazały silny związek pomiędzy zapadalnością na PD a następującymi czynnikami ryzyka:

- posiadanie krewnego 1-stopnia lub jakiegokolwiek krewnego z PD;
- występowanie drżeń u krewnego;
- częste zaparcia;
- niepalenie tytoniu. [16]

Powyższe czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia PD przynajmniej dwukrotnie. Do dodatkowych czynników ryzyka należą: depresja w wywiadzie, przebyty uraz głowy, stosowanie beta-blokerów a także czynniki środowiskowe - narażenie na działanie pestycydów, życie i praca na roli, picie wody ze studni. [16]

Badania genetyczne wykazały, że występowanie szeregu mutacji zwiększa ryzyko zachorowania na PD lub wystąpienie objawów parkinsonizmu. U około 4–6% chorych na PD występują mutacje pojedynczego genu, dziedziczone w sposób dominujący lub recesywny. Większość genów zmutowanych w PD koduje białka związane z funkcjonowaniem mitochondriów. Dotychczas zidentyfikowano mutacje w genach HTRA2, LRRK2, NR4A2, NDUFV2, ADH3, FGF20, MCIR, GBA, MAPT i LINGO1. [1, 6] Mutacja Gly2019Ser w genie LRRK2 występuje w 4% przypadków dziedzicznej PD. Osoba z tą mutacją posiada 28% ryzyka rozwinięcia się u niej parkinsonizmu w wieku poniżej 60 lat, jednak ryzyko to wzrasta do 74% w wieku 79 lat. [6, 17] Mutacja w genie GBA u homozygot powoduje wystąpienie choroby Gauchera, natomiast u heterozygot zwiększa ryzyko wystąpienia PD 5-krotnie. [18] Dodatkowo zidentyfikowano geny, których mutacje związane są z wystąpieniem objawów parkinsonizmu we wczesnym wieku, tzn. poniżej 40. roku życia. Są to mutacje w genach PARK2, PINK1, DJ-1, ATP13A2 i są dziedziczone w sposób recesywny. [6]

Początek procesu zwyrodnieniowego wyprzedza na wiele lat pojawienie się choroby. Bezpośrednią przyczyną wystąpienia typowych dla PD objawów jest niedobór dopaminy w mózgu. Dopamina jest substancją produkowaną przez komórki nerwowe w bardzo małym regionie mózgu zwanym substancją czarną i służącą komunikacji (przekazywaniu sygnałów) komórkom nerwowym w innych regionach mózgu. [7] Patogeneza PD zawsze polega na wystąpieniu zmian w istocie czarnej, polegających na zaniku neuronów dopaminergicznych zawierających melatoninę i rozplamie gleju. W obszarach mózgu objętych procesem patologicznym występują ciała Lewy'ego, będące agregatami białkowymi zawierającymi głównie α -synukleinę i ubikwitynę. Ciała Lewy'ego nie są jednak charakterystyczne jedynie dla PD, ale występują także w przebiegu innych chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego. W trakcie progresji PD zmniejsza się ilość dopaminy w istocie czarnej i prążkowiu. Choroba postępuje stopniowo, a objawy kliniczne korelują ze zmianami neuropatologicznymi. [1]

2.4. Obraz kliniczny

Pierwsze objawy PD pojawiają się w chwili obniżenia poziomu dopaminy o 80% wartości prawidłowych. [19] Obecnie uważa się PD za uogólnioną synukleinopatię z objawami ruchowymi (zespół parkinsonowski) i pozaruchowymi (zaburzenia węchu, depresja, otępienie, zaburzenia wegetatywne). [1]

W wyniku naturalnego rozwoju choroby i powikłań ruchowych związanych również z leczeniem, dochodzi do punktów zwrotnych, które można uznać za objawy wskazujące na początek zaawansowanej fazy PD:

- fluktuacje i dyskinezy, które przy dużych dawkach lewodopy (>600 mg/dobę) mogą wystąpić nawet po okresie krótszym niż jeden rok trwania terapii;
- nasilenie objawów charakterystycznych dla III stadium choroby wg skali Hoehn & Yahr (H&Y), średnio po 3,8 roku trwania choroby (patrz Tabela 10 poniżej);
- objawy niedopaminergiczne (zespoły *on-off*, *freezing*, upadki);
- otępienie (po 10–12 latach choroby u ok. 80%);
- nieskuteczność optymalnej terapii doustnej. [15]

Próba zdefiniowania na podstawie znanych skal klinicznych dokładnego momentu przejścia pacjenta do stanu zaawansowanego choroby i ustalenie tzw. punktów odcięcia jest bardzo trudne. Wobec powyższego nieskuteczność optymalnej terapii doustnej, powodująca, że chory pozostaje przez istotną część dnia niesprawny z powodu stanów *off* i *on* z bardzo nasilonymi dyskinezami uznawane jest za najważniejszy punkt zwrotny i początek zaawansowanej postaci klinicznej PD. [15]

2.4.1. Objawy ruchowe choroby Parkinsona

Do powikłań ruchowych późnego okresu choroby Parkinsona należą:

- **fluktuacje:**
 - opóźnienie działania leku (*delayed on*);
 - skrócenie działania leku (*wearing off*);
 - brak efektu dawki (*dose failure*);
 - nagłe pogorszenia niezwiązane z lekiem – tak zwany zespół przełączenia (*on-off*);
- **dyskinezy:**
 - pływawicze (szczytu dawki, dwufazowe);
 - dystoniczne (*early morning dystonia, off dystonia during day*);
 - nagłe zatrzymanie chodu – w okresie działania leków (*freezing-on*) lub w okresie, kiedy leki już nie działają (*freezing-off*). [20]

Zjawisko fluktuacji i dyskinez opisano w podrozdziale 2.7.

2.4.2. Objawy pozaruchowe choroby Parkinsona

W okresie późnym, wraz z rozszerzaniem się procesu neurodegeneracji na inne struktury mózgowia, w tym na korę mózgową i układ autonomiczny, dochodzi dodatkowo do wystąpienia uciążliwych objawów pozaruchowych. Pozaruchowe objawy choroby Parkinsona charakterystyczne dla późnego stadium choroby obejmują:

- zaburzenia autonomiczne (hipotonia ortostatyczna, częste nocne oddawanie moczu, impotencja, zaparcia, zaburzenia termoregulacji),
- zaburzenia nastroju (lęk, depresja, apatia),
- zaburzenia poznawcze (łagodne wybiórcze deficyty, otępienie),
- zaburzenia psychotyczne (omamy, urojenia),
- zaburzenia snu. [20]

2.5. Kryteria rozpoznania choroby Parkinsona

Rozpoznanie PD może sprawiać trudności, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby, ponieważ objawy pozaruchowe mogą wyprzedzać wystąpienie zaburzeń ruchowych. [1] PD wchodzi w skład szerszego pojęcia, tj. zespołu parkinsonowskiego (parkinsonizmu). Przyczynami rozwinięcia się objawów zespołu parkinsonowskiego, poza PD, mogą być: przyjmowanie niektórych grup leków, przejście wielokrotnych zawałów mózgu czy choroby neurodegradacyjne, takie jak postępujące porażenie nadjądrowe lub zanik wieloukładowy. [2]

Kryteria diagnostyczne idiopatycznej choroby Parkinsona wg United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank przedstawiono poniżej (Tabela 9). Kryteria te przewidują proces diagnostyczny składający się z 3 etapów – w pierwszym etapie ustala się ogólne rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego, w drugim wyklucza stany i objawy przemawiające przeciw rozpoznaniu idiopatycznego PD, a w trzecim wykazuje się objawy charakterystyczne dla PD. [1]

Tabela 9.
Kryteria rozpoznania idiopatycznej choroby Parkinsona [1]

Krok 1: Rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego

Spowolnienie ruchowe oraz jeden z poniższych objawów:

- sztywność mięśni,
- drżenie spoczynkowe (4-6 Hz),
- zaburzenia postawy niezwiązane z zaburzeniami wzrokowymi, mózdzku, błędniaka lub czucia głębokiego.

Krok 2: Wykluczenie objawów i stanów przemawiających przeciwko rozpoznaniu idiopatycznej PD

- udary mózgu w przeszłości i skokowe narastanie objawów parkinsonowskich,
- wielokrotne urazy głowy,
- przebyte zapalenie mózgu,
- napady wejrzeniowe,
- stosowanie neuroleptyków w chwili wystąpienia objawów parkinsonowskich,
- występowanie podobnych objawów u > 1 członka rodziny,
- długotrwała remisja,
- objawy wyłącznie jednostronne utrzymujące się > 3 lata,
- porażenie nadjądrowe ruchów gałek ocznych,
- objawy mózdkowe,
- wczesne i poważne objawy wegetatywne,
- wczesne i poważne objawy otępienne z towarzyszącymi zaburzeniami pamięci, mowy lub praktyki^a,
- objaw Babińskiego,
- guz mózgu lub wodogłowie w obrazie TK,
- brak odpowiedzi na duże dawki lewodopy (po wykluczeniu zaburzeń wchłaniania),
- zatrucie MPTP.

Krok 3: Rozpoznanie idiopatycznej PD

Obecność ≥ 3 spośród poniższych objawów:

- jednostronny początek,
- drżenie spoczynkowe,
- postępujący charakter choroby,
- utrzymująca się asymetria objawów,
- bardzo dobra odpowiedź na lewodopę (70–100%),
- występowanie ruchów pływawiczych w odpowiedzi na lewodopę,
- odpowiedź na lewodopę utrzymująca się przez ≥ 5 lat,
- ewolucja objawów przez ≥ 10 lat.

a) tj. zdolności wykonywania złożonych ruchów celowych.

Praktycznym narzędziem służącym do oceny stopnia zaawansowania PD w warunkach klinicznych jest skala opracowana przez M.M. Hoehn i M.D. Yahr (H&Y), przedstawiona poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Skala Hoehn & Yahr [21–23]

Stopień zaawansowania PD	Opis objawów	Czas trwania
Stadium I	Objawy jednostronne, bez wyraźnego wpływu na codzienne funkcjonowanie chorego i bez wyraźnego upośledzenia sprawności ruchowej.	Około 3 lata
Stadium II	Objawy obustronne lub osiowe, ale znacznie wyraźniejsze po tej stronie, od której zaczęła się choroba. Obserwuje się już wszystkie typowe objawy choroby: hipomimię, hipotonię (osłabienie siły głosu), przodopochylenie, wolniejszy chód i upośledzenie współruchów. Sprawność ruchowa jest już gorsza.	Około 3-4 lata
Stadium III	Wyraźne objawy obustronne z zaburzeniami odruchów postawnych, utrzymujących równowagę ciała. Chory nadal niezależny w życiu codziennym, ale wiele czynności wykonuje już znacznie wolniej i z trudnością. Typowa sylwetka i chód parkinsonowski.	Stadium może trwać wiele lat

Stopień zaawansowania PD	Opis objawów	Czas trwania
Stadium IV	Upośledzenie sprawności ruchowej znacznego stopnia, pacjent jest jeszcze w stanie chodzić bez pomocy, ale jest to znacznie utrudnione. Chory jest już zależny od innych osób, wymaga pomocy przy wielu czynnościach dnia codziennego.	Stadium może trwać wiele lat
Stadium V	Chory jest całkowicie zależny od otoczenia, przeważnie siedzi lub leży. Chód jest możliwy tylko z pomocą jednej lub dwóch osób.	Do końca życia

2.6. Ocena stopnia nasilenia objawów

Ocena stopnia nasilenia objawów PD przeprowadzana jest najczęściej w oparciu o skalę *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), która składa się z 6 domen (Tabela 11). [2] Wysoki wynik w skali UPDRS świadczy o znacznym stopniu niepełnosprawności.

Kwestionariusz oceny stanu zdrowia pacjenta wg skali UPDRS (w tym skale Hoehn&Yahr oraz Schwab&England) przedstawiono w Aneksie (Rozdz. D.1).

Tabela 11.
Skala UPDRS

Domena	Opis	Liczba podpunktów
UPDRS I	stan intelektualny i zaburzenia nastroju	4
UPDRS II	życie codzienne	13
UPDRS III	układ ruchowy, tzw. część motoryczna	14
UPDRS IV	powikłania leczenia	11
UPDRS V	stadium choroby według Hoehn & Yahr	8
UPDRS VI	aktywności życia codziennego według skali Schwab & England	20

2.7. Powikłania i rokowanie

Niektóre z późnych objawów PD wiążą się z wieloletnim leczeniem lewodopą lub agonistami receptora dopaminowego i zmieniającą się odpowiedzią pacjenta na leczenie. Początek terapii lewodopą powoduje z reguły dużą poprawę sprawności chorych, która utrzymuje się przez kilka lat (tzw. miesiąc miodowy leczenia). Zazwyczaj już po 3-5 latach leczenia aż u 50% chorych pojawiają się specyficzne zaburzenia ruchowe, czyli fluktuacje i dyskinezy. Po 10 latach leczenia problem ten dotyczy już 80% pacjentów. [4]

Fluktuacje motoryczne przejawiają się w formie nieregularnych zmian sprawności ruchowej pacjentów w ciągu doby, wśród których wyróżnia się okresy prawidłowej odpowiedzi na leczenie i dobrej sprawności ruchowej (stany *on*) oraz okresy znacznego pogorszenia sprawności motorycznej (stany *off*). W przebiegu choroby obserwuje się skracania stanów *on* i wydłużanie stanów *off*. Zjawisko

stopniowego wygasania efektu terapeutycznego – tj. skracania stanu *on* w stosunku do planowanego czasu podania kolejnej dawki leku, określane jest mianem „efektu końca dawki” lub „efektu wyczerpywania dawki” (*wearing off*). Tego typu zmiany sprawności są wyraźnie związane z rytmem przyjmowania leku i dają się przewidzieć. Niestety u niektórych chorych występują także nagłe stany *off* bez wyraźnego związku z okresem podawania leku. Możliwe są również wielokrotne, szybkie przejścia pomiędzy stanami *on* i *off* – tj. tzw. zespół przełączeniowy (*on-off*). [4]

Dyskinezy są formą zaburzeń motorycznych, które przejawiają się wykonywaniem mimowolnych ruchów wijących lub rotacyjnych, najczęściej w obrębie kończyn, tułowia i twarzy. Mogą występować w szczycie działania leku, tj. w fazie *on* i mają wówczas charakter płasawiczny. Mogą też przyjąć formę dyskinez dystonicznych obserwowanych częściej w okresach *off* (np. po przebudzeniu się). Ruchy te mogą mieć różny charakter, najczęściej są obszerne i szybkie, ale płynne. [4]

Choroba ma charakter postępujący, a tempo nasilania się objawów jest zróżnicowane. U 80–90% nieleczonych chorych po 15 latach dochodzi do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Leczenie wydłuża okres sprawności o 7–10 lat. [1] Czynniki pogarszającymi rokowanie u chorego z nowo zdiagnozowaną PD są:

- starszy wiek,
- współistniejące choroby,
- sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe jako pierwsze objawy PD,
- gorsza odpowiedź kliniczna na lewodopę. [1]

Do najczęstszych powikłań PD należą:

1. zapalenie płuc – jest najczęstszą bezpośrednią przyczyną zgonu. Sztywność mięśni oddechowych wiąże się z osłabieniem odruchu kaszlowego i podatnością na zakażenia, dodatkowo zaburzenia połykania prowadzą do aspiracji treści pokarmowych i zachłystowego zapalenia płuc,
2. zakażenie układu moczowego – z powodu zaburzenia czynności pęcherza moczowego, zalegania moczu,
3. następstwa upadków. [1]

2.8. Leczenie choroby Parkinsona

Głównym celem terapeutycznym w zaawansowanej postaci PD jest poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu *on* bez nasilenia dyskinez oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychiatrycznych). [15]

Leczenie przyczynowe PD nie jest znane, ale możliwe jest leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby i minimalizujące działania niepożądane stosowanej farmakoterapii, które obejmuje:

- postępowanie nefarmakologiczne (m.in. edukacja chorego, kinezyterapia),

- postępowanie farmakologiczne (lewodopa, agoniści receptorów dopaminowych, inhibitory COMT, leki cholinolityczne, amantadyna, inhibitory MAO-B),
- leczenie operacyjne. [1]

2.8.1. Leczenie farmakologiczne

Dobór leczenia przeciwparkinsonowskiego uzależniony jest od stadium zaawansowania i obrazu klinicznego choroby oraz sytuacji społecznej, ekonomicznej i indywidualnych preferencji pacjenta.

W terapii objawów motorycznych PD stosowane są przede wszystkim:

- Lewodopa – podstawowy środek w leczeniu PD, skutecznie zmniejsza sztywność mięśni i spowolnienie ruchowe. Stosuje się ją zawsze z inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych – karbidopą lub benserazydem – w celu zwiększenia dostępności dopaminy dla mózgu i ograniczenia obwodowych działań niepożądanych. Lewodopa jest prekursorem dopaminy, która przekracza barierę krew-mózg i w ośrodkowym układzie nerwowym ulega przekształceniu w dopaminę, co uzupełnia występujące w chorobie niedobory tego neuroprzekaźnika. [4]
- Agoniści receptorów dopaminowych (ARD) – wśród których wyróżniamy pochodne nieergotaminowe (pirybedyl, pramipeksol, ropinirol, rotygotyna, apomorfina) oraz pochodne ergotaminy (bromokryptyna, kabergolina, pergolid). Pobudzają one bezpośrednio receptory dopaminowe. We wczesnych stadiach choroby stosowane są w monoterapii; w fazie późniejszej - w połączeniu z lewodopą – w celu zmniejszenia jej dawki oraz ograniczenia częstości występowania późnych powikłań. Wczesne włączenie do leczenia agonistów receptorów dopaminowych z jednej strony pozwala opóźnić włączenie lewodopy, a tym samym zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia późnych powikłań ruchowych; z drugiej strony prowadzi to do częstszego niż w przypadku stosowania lewodopy występowania u pacjentów zaburzeń psychicznych. [4]
- Inhibitory COMT (entakapon, tolkapon) – hamują rozkład enzymatyczny lewodopy, co powoduje zwiększenie jej stężenia w ustroju. Stosowane wyłącznie w połączeniu z lewodopą. [1]
- Leki cholinolityczne (biperiden, triheksyfenidyl) – zmniejszają napięcie, a tym samym drżenie mięśniowe, przez co umożliwiają chorym swobodne wykonywanie ruchów. Stosowane są wyłącznie u chorych w młodym wieku, z dominującym drżeniem i objawami wegetatywnymi, ze względu na ośrodkowe działania niepożądane (zaburzenia pamięci i zaburzenia psychiczne). [4]
- Amantadyna – bloker glutaminergicznego receptora NMDA. Powoduje zwiększenie uwalniania endogennej dopaminy z neuronów dopaminergicznych. Wykazuje słabe działanie wobec wszystkich objawów. [1]
- Inhibitory monoaminooksydazy typu B (MAO-B) – do grupy tych leków zalicza się selegilina i rasagilina, które hamują rozkład dopaminy i zwiększają jej zawartość w mózgu. Leki te można stosować w monoterapii we wczesnym PD, w celu opóźnienia rozpoczęcia leczenia lewodopą,

natomiast w zaawansowanym PD stosowane są w terapii dodanej do lewodopy w celu zmniejszenia zaburzeń ruchowych. [1]

2.8.2. Leczenie operacyjne

Stosowane jest, gdy wyczerpane zostaną inne sposoby leczenia. Polega na uszkodzeniu wybranych struktur mózgu (wzgórze, gałka biała, jądro niskowzgórzowe) podczas zabiegu stereotaktycznego lub wszczepieniu do tych struktur elektrod do stymulacji elektrycznej. [1] Obecnie do standardu leczenia zaawansowanej formy PD należą zabiegi głębokiej stymulacji mózgu (DBS) polegające na wszczepieniu stymulatorów zazwyczaj do jądra niskowzgórzowego (STN, *subthalamic nucleus*) lub wewnętrznej części gałki bladej (GPi, *globus pallidus interna*). Zabieg DBS typu GPi brany jest pod uwagę zwłaszcza w przypadku chorych z nasilonymi dyskinezami płasawicznymi, ale ten cel anatomiczny wymaga wyższych parametrów stymulacji, co powoduje szybsze zużywanie się baterii stymulatora. [15]

2.9. Wytyczne praktyki klinicznej

Zidentyfikowano 6 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące terapii zaawansowanej postaci PD (Tabela 12).

Tabela 12.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zaawansowanej postaci PD

Towarzystwo / organizacja	Data publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń Ruchowych	2014	[15]
<i>American Academy of Family Physicians</i>	2013	[24]
<i>European Federation of Neurological Societies and Movement Disorder Society-European Section</i>	2013	[25]
<i>Parkinson Society Canada</i>	2012	[26]
SIGN	2010	[27]
NICE	2006	[2]

2.9.1. Wytyczne polskie

Wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń Ruchowych (2014) u chorych z zaawansowaną postacią PD zalecają rozważenie zastosowania DBS (GPi lub STN) lub terapii infuzyjnej – tj. ciągłego podskórnego wlewu apomorfiny lub dojelitowych wlewów lewodopy z karbidopą. Wszystkie metody leczenia zaawansowanej postaci PD stosuje się po wyczerpaniu możliwości optymalnej terapii doustnej/przezskórnej lub wtedy, gdy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane. Autorzy wytycznych podkreślają, że

przy wyborze odpowiedniej metody leczenia należy uwzględnić profil działań niepożądanych oraz przeciwwskazania do ich stosowania. [15]

Zaleca się, by leczenie z zastosowaniem DBS czy terapii infuzyjnych było przeprowadzone w ośrodkach referencyjnych specjalizujących się w terapii pacjentów z PD. Ważne jest zapewnienie choremu stałej opieki ze strony wyspecjalizowanego zespołu. [15]

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do DBS oraz terapii infuzyjnych przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Kryteria kwalifikacji do poszczególnych terapii w zaawansowanym PD wg polskich wytycznych

Kryteria kwalifikacji do terapii	DBS	APO*	DD
Rozpoznanie PD	√	√	√
Co najmniej 5-letni czas trwania choroby	√	√	√
Wiek chorego <70. r.ż.	√		
Wyczerpanie możliwości optymalnej terapii lekami doustnymi (≥4 h dziennie łącznego czasu stanów <i>off</i> i/lub ≥4 h dziennie łącznego czasu stanów <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami)	√	√	√
Zachowana odpowiedź na lewodopę (różnica wyn ku UPDRS III pomiędzy stanem <i>off</i> i <i>on</i> wynosząca ≥33%)	√		
Brak objawów otępienia	√	√ (ciężkiego)	√ (nasilonego)
Brak depresji i zaburzeń nastroju innych niż związane ze stanem <i>off</i>	√		
Brak istotnych objawów psychiatrycznych	√	√	
Brak istotnych zmian zan kowych oraz hiperintensywnych w obrazie MRI mózgu	√		
Brak przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora wynikających z chorób współistniejących	√		
Brak zmian skórnych stanowiących przeciwwskazanie do wlewno podskórnych leku		√	
Codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna		√	√
Brak przeciwwskazań do założenia PEG			√

* Ciągły podskórny wlew apomorfiny.

2.9.2. Wytyczne zagraniczne

Zestawienie wytycznych dotyczących terapii zaawansowanej postaci PD, opracowanych przez zagraniczne organizacje lub towarzystwa naukowe, przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zaawansowanej postaci PD

Towarzystwo / organizacja (data publikacji)	Zalecenia dotyczące terapii zaawansowanej postaci PD
American Academy of Family Physicians (2013)	<ul style="list-style-type: none"> • W celu uzyskania redukcji komplikacji ruchowych w zaawansowanym PD zaleca się połączenie terapii agonistami dopaminy, inhibitorami COMT lub MAO-B z lewodopą. • Podanie amantadyny należy rozważyć w celu redukcji dyskinez. • Zaleca się zastosowanie DBS u pacjentów z komplikacjami ruchowymi, w przypadku braku skuteczności standardowego leczenia, a zabieg ten powinien być przeprowadzony w wyspecjalizowanych ośrodkach, z powodu ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych.
European Federation of Neurological Societies and Movement Disorder Society-European Section (2013)	<ul style="list-style-type: none"> • Fluktuacje ruchowe – zalecane jest dodanie do lewodopy inhibitorów COMT lub MAO-B, agonistów dopaminy, zmiana lewodopy ze standardowej na formułę o przedłużonym uwalnianiu (CR), dodanie amantadyny oraz leków antycholinergicznyc. • Ciężkie fluktuacje ruchowe – zalecana jest terapia DBS (dla pacjentów <70. r.ż. bez większych problemów psychiatrycznych czy poznawczych), apomorfina podawana podskórnie (w postaci iniekcji lub ciągłych wlewów), dojelitowy wlew lewodopy/karbidopy. • Nieprzewidywalne stany <i>on-off</i> – zalecana jest terapia DBS. • Dyskinezy – redukcja dawki lewodopy, amantadyna (200-400 mg/d), zaprzestanie stosowania lub redukcja dawki inhibitorów MAO-B lub COMT, terapia DBS, ciągle podskórny wlew apomorfiny, dojelitowe wlewy lewodopy/karbidopy. • Dyskinezy dwufazowe – terapia STN-DBS, infuzja apomorfiny lub dojelitowy wlew lewodopy. • Stany <i>off</i> – terapia DBS (STN lub GPi), toksyna botulinowa (okres <i>off</i> połączony z porannymi dystoniami), zwiększenie w nocy dawki lewodopy lub agonisty dopaminy.
Parkinson Society Canada (2012)	<ul style="list-style-type: none"> • Pramipeksol i ropinirol mogą być stosowane w celu zmniejszenia czasu trwania okresów <i>off</i>, • Entakapon i rasagilina powinny być podawane pacjentom z PD z fluktuacjami ruchowymi w celu redukcji czasu trwania okresów <i>off</i>. • Preparaty z lewodopą o przedłużonym uwalnianiu mogą być stosowane w celu redukcji fluktuacji ruchowych w późnym stadium PD, jednak nie powinny być to leki pierwszego wyboru. • STN-DBS może być rozważana jako opcja terapeutyczna w celu poprawy funkcji ruchowych i redukcji fluktuacji oraz dyskinez.
SIGN (2010)	<p>W leczeniu zaawansowanej postaci PD z komplikacjami ruchowymi należy rozważyć zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitorów MAO-B, • agonistów dopaminy podawanych doustnie lub przezskórnie, przy czym nieergotaminowe pochodne (ropinirol, pramipeksol, rotygotyna) są bardziej wskazane niż pochodne ergotaminy, • apomorfiny w postaci iniekcji podskórnych w redukcji czasu trwania okresów <i>off</i>, • ciągłego podskórnego wlewu apomorfiny w przypadku ciężkich komplikacji ruchowych, • inhibitorów COMT w redukcji czasu trwania okresów <i>off</i> u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi, • apomorfiny, dojelitowych wlewów lewodopy lub zabiegu neurochirurgicznego u pacjentów z fluktuacjami ruchowymi oraz z brakiem odpowiedzi na leczenie doustne.
NICE (2006)	<ul style="list-style-type: none"> • Lewodopa o zmodyfikowanym uwalnianiu może być stosowana w celu redukcji komplikacji ruchowych, lecz nie powinna być terapią pierwszego wyboru. • Agoniści dopaminy, inhibitory MAO-B, inhibitory COMT mogą być stosowane do redukcji fluktuacji ruchowych. • Amantadyna może być stosowana w redukcji dyskinez. • Apomorfina w postaci iniekcji może być stosowana w celu redukcji czasu trwania okresów <i>off</i>. • Apomorfina w postaci ciągłych podskórnych wlewów jest zalecana w celu redukcji czasu trwania okresów <i>off</i> oraz redukcji dyskinez. • STN-DBS zalecana u pacjentów z PD i komplikacjami ruchowymi opornymi na standardowe leczenie, którzy nie mają klinicznych objawów chorób współwystępujących, odpowiadają na terapię lewodopą, nie mają klinicznie istotnych problemów ze zdrowiem psychicznym – np. depresji lub demencji.

2.9.3. Podsumowanie wytycznych

W późnym (zaawansowanym) stadium choroby wdrażane postępowanie terapeutyczne ma na celu przede wszystkim złagodzenie zaburzeń motorycznych wynikających zarówno z postępu choroby, jak i z długoletniego stosowania leków.

W pierwszej linii leczenia, po rozpoznaniu zaawansowanej postaci PD, zalecana jest terapia złożona (lewodopa w skojarzeniu z co najmniej jednym lekiem o odmiennym mechanizmie działania) i/lub modyfikacje dawkowania dotychczasowego leczenia.

W leczeniu zaawansowanej postaci PD, u pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi oraz dyskinezami, pomimo stosowania doustnej terapii złożonej, większość wytycznych zaleca zastosowanie jednej z poniższych opcji:

- DBS,
- apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych,
- dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą.

2.10. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Aktualnie w Polsce zarówno system Duodopa, jak i apomorfina nie są finansowane ze środków publicznych. [28]

Obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych są:

- leki przeciwparkinsonowskie, które stanowią tzw. terapię standardową (Tabela 15),
- zabiegi wszczepienia stymulatora wykorzystywanego w głębokiej stymulacji mózgu (finansowane w ramach lecznictwa szpitalnego i rozliczane w ramach JGP, Tabela 16).

Tabela 15.
Finansowanie opcji terapeutycznych stosowanych w zaawansowanym PD w Polsce [28, 29]

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa (Podmiot odpowiedzialny)	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Postać, dawka	Refundacja w PD	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł
Lewodopa + karbidopa	• Duodopa (AbbVie Polska Sp. z o.o.)	• 17.11.2005	• żel dojelitowy, 20mg/ml + 5mg/ml	Nie	100%	–
Apomorfina	• APO-go Ampoules (Britannia Pharmaceuticals Ltd)		• roztwór do wstrzykiwań lub infuzji			
	• APO-go PFS (Britannia Pharmaceuticals Ltd)	• 21.08.2012	• roztwór do infuzji, 5mg/ml	Nie	100%	–
	• APO-go PEN (Britannia Pharmaceuticals Ltd)		• roztwór do wstrzykiwań, 10mg/ml			
	• Dacepton (EVER Neuro Pharma GmbH)	• 20.03.2012	• roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 10mg/ml	Nie	100%	–
BSC: lewodopa						
Lewodopa + benserazyd	• Madopar (Roche Polska Sp. z o.o.) • Madopar 125 mg (Roche Polska Sp. z o.o.) • Madopar 250 mg (Roche Polska Sp. z o.o.) • Madopar 62,5 mg (Roche Polska Sp. z o.o.)	• 22.10.1988	• kaps. 200 + 50 mg • kaps. 100 + 25 mg • tabl. 200 + 50 mg • kaps. 50 + 12,5 mg	Tak	ryczałt	3,20 – 4,57
	• Madopar 125 mg Roche Polska Sp. z o.o. • Madopar 62,5 mg Roche Polska Sp. z o.o.)	• 08.07.1981	• tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg + 25 mg • tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg + 12,5 mg	Tak	ryczałt	3,20 – 4,57
	• Madopar HBS (Roche Polska Sp. z o.o.)	• 11.12.1995	• kaps. 100 mg + 25 mg	Tak	ryczałt	3,20
Lewodopa + karbidopa	• Nakom (Sandoz GmbH) • Nakom Mite (Sandoz GmbH)	• 25.05.1999	• tabl. 250 mg + 50 mg • tabl. 100 mg + 25 mg	Tak	ryczałt	3,20 – 4,44
	• Sinemet CR 200-50 (MDS Polska Sp. z o.o.)	• 19.05.1993	• tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 + 50 mg	Tak	ryczałt	3,56
	• Domapar (Sandoz GmbH)	• 23.09.2008	• tabl. o przedłużonym uwalnianiu	Nie	100%	–

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa (Podmiot odpowiedzialny)	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Postać, dawka	Refundacja w PD	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł
	• Dopamar (Mite Sandoz GmbH)		200 mg + 50 mg • tabl. o przedłużonym uwalnianiu 100 mg + 50 mg			
	• Numient (Impax Laboratories)	• 19.11.2015	• kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu 95 mg + 23,75 mg, 145 + 36,25 mg, 195 mg + 48,75 mg, 245 mg + 61,25 mg	Nie	100%	–
	• Levodopa + Carbidopa (Mylan Mylan S.A.S)	• bd	• tabl. 100 mg + 25 mg, 250 mg + 25 mg	Nie	100%	–
BSC: Agoniści receptorów dopaminy						
Bromokryptyna	• Bromergon (Sandoz GmbH) • Bromocorn (Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM)	• 18.09.1992 • 11.01.1990	• tabl. 2,5 mg	Tak	ryczałt	3,20
	• Parlodel (MEDA Aktiebolag)	• 13.04.1978	• tabl. 2,5 mg	Nie	100%	–
Piribedil	• Pronoran (Les Laboratoires Servier)	• 06.12.2000	• tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	Tak	30%	8,36
Pramipeksol	• Mirapexin (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH) • Oprymea (Krka, d.d., Novo mesto) • Sifrol (Boehringer Ingelheim International GmbH)	• 23.02.1998 • 12.09.2008 • 14.10.1997	• tabl. 0,088/0,18/0,35/0,7/1,1 mg • tabl. o przedłużonym uwalnianiu 0,26/0,52/1,05/1,57/2,1/2,62/3,15 mg	Nie	100%	–
	• Pramipexole Accord (Accord Healthcare Ltd) • Pramipexole Teva (Teva Pharma B.V.) • Pramipeksol Synthron (Hitoff) (Adamed Sp. z o.o.)	• 30.09.2011 • 18.12.2008 • 04.08.2010	• tabl. 0,088/0,18/0,35/0,7/1,1 mg	Nie	100%	–
	• Pramipexole Aurobindo (Aurobindo Pharma (Malta) Limited)	• bd	• tabl. 0,088/0,18/0,35/0,7 mg	Nie	100%	–

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa (Podmiot odpowiedzialny)	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Postać, dawka	Refundacja w PD	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł
Ropinirol	• Aropilo (Vipharm S.A.)	• 03.09.2009	• tabl. powł. 0,25/0,5/1/2/5 mg	Tak	30%	3,71 – 21,17
	• Requip (GlaxoSmithKline Export Ltd)	• 09.12.2004	• tabl. powł. 0,5/1/2/5 mg	Tak	30%	3,35 – 21,71
	• Requip (GlaxoSmithKline Export Ltd)		• tabl. powł., 0,25 mg	Nie	100%	–
	• Aparxon PR (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.)	• 16.06. 2011				11,70 – 42,56
	• ApoRopin (Apotex Europe B.V.)	• 26.06.2012				13,97 – 45,28
	• Requip-Modutab (GlaxoSmithKline Export Ltd)	• 16.04.2008				14,87 – 46,37
	• Rolpryna SR (Krka, d.d., Novo mesto)	• 28.03.2011				13,80 – 44,94
	• Ropodrin (Egis Pharmaceuticals PLC)	• 30.03.2012	• tabl. o przedłużonym uwalnianiu 2/4/8 mg	Tak	30%	12,84 – 43,92
	• Raponer (Actavis Ltd)	• 06.06.2012				13,73 – 43,82
	• Repirol SR (PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.)	• 06.06.2012				13,73 – 45,11
	• Ceurolex SR (Orion Corporation)	• 21.02.2013				9,66 – 40,52
	• Nironovo SR (Adamed Sp. z o.o.)	• 15.06.2012				13,97 – 45,28
	• Polpix SR (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.)	• 12.06.2012				13,18 – 44,34
	• Ropinirole Aurobindo (Aurobindo Pharma (Malta) Limited)	• bd	• tabl. o przedłużonym uwalnianiu 2/4/8 mg	Nie	100%	–
	• Valzorol (Adamed Sp. z o.o.)	• 20.07.2012	• tabl. o przedłużonym uwalnianiu 2/4/6/8 mg	Nie	100%	–
	• Aropilo SR (Vipharm S.A.)	• 20.07.2012	• tabl. o przedłużonym uwalnianiu 3/6 mg	Nie	100%	–
			• tabl. o przedłużonym uwalnianiu 2/4/8 mg	Tak	30%	11,70 – 43,58

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa (Podmiot odpowiedzialny)	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Postać, dawka	Refundacja w PD	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł
Rotygotyna	• Neupro (UCB Manufacturing Ireland Limited)	• 15.02.2006	• system transdermalny, plastry 2/4/6/8 mg/24 h	Nie	100%	–
BSC: Inhibitory MAO-B						
Rasagilina	• Ralago (Krka, d.d., Novo mesto) • Azilect (Teva Pharma GmbH) • Rasagiline ratiopharm (Teva B.V.) • Rasagiline Mylan (Mylan S.A.S.) • Rasagiline Egis (Egis Pharmaceuticals PLC) • Rasagiline Accord (Accord Healthcare Limited) • Gasliny (Sigillata Limited)	• 28.12.2015 • 21.02.2005 • 12.01.2015 • 04.04.2016 • 17.03.2016 • 15.03.2016 • 28.04.2016	• tabl. 1 mg	Nie	100%	–
Selegilina	• Selgres (PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.) • Segan (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA)	• 05.03.1999 • 16.12.1997	• tabl. powł., 5 mg	Tak	ryczałt	5,78 6,40
BSC: Inhibitory COMT						
Entakapon	• Comtan (Novartis Europharm Limited) • Comtess (Orion Corporation) • Entacapone Teva (Teva Pharma B.V.) • Entacapone Orion (Orion Corporation)	• 22.09.1998 • 16.09.1998 • 18.02.2011 • 18.08.2011	• tabl. powł., 200 mg	Nie	100%	–
BSC: Leki antycholinergiczne						
Biperiden	• Akineton (Desma GmbH) • Akineton SR (Desma GmbH)	• 31.12.1977 • 31.12.1977	• tabl., 2mg • tabl. o przedłużonym uwalnianiu 4 mg	Nie Nie	100% 100%	– –
BCS: blokery receptora NMDA						
Amantadyna	• Viregyt-K (EGIS Pharmaceuticals PLC)	• 12.02.1979	• kaps., 100mg	Nie	100%	–

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa (Podmiot odpowiedzialny)	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Postać, dawka	Refundacja w PD	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł
BSC: Leki złożone						
Lewodopa + karbidowa+ entakapon	<ul style="list-style-type: none"> • Corbilta (Orion Corporation) • Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion (Orion Corporation) • Stalevo (Orion Corporation) 	<ul style="list-style-type: none"> • 11.11.2013 • 24.08.2011 • 17.10.2003 	<ul style="list-style-type: none"> • tabl. powł. 50 + 12,5 + 200 mg, 75 + 18,75 + 200 mg, 100 +25 + 200 mg, 125 + 31,25 + 200 mg, 150 + 37,5 + 200 mg, 175 + 43,75 + 200 mg, 200 mg + 50+ 200 mg 	Nie	100%	–
	<ul style="list-style-type: none"> • Padovel (SVUS Pharma a.s.) • Tadoglen (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) 	<ul style="list-style-type: none"> • 14.08.2015 • 05.06.2015 	<ul style="list-style-type: none"> • tabl. powł. 50 + 12,5 + 200 mg, 100 +25 + 200 mg, 150 + 37,5 + 200 mg, 200 mg + 50+ 200 mg 	Nie	100%	–

Tabela 16.
Zabiegi wszczepienia stymulatora mózgu finansowane w ramach leczenia szpitalnego [30]

Grupa JGP	A03	A04
Nazwa świadczenia	Wszczepienie stymulatora struktur głębokich mózgu/stymulatora nerwu błędnego	Wszczepienie/wymiana stymulatora rdzenia kręgowego lub wymiana generatora do stymulacji struktur głębokich mózgu
Wycena punktowa	940 pkt	625 pkt
Koszt	48 880 zł	32 500 zł

2.11. Rekomendacje finansowe

2.11.1. Rekomendacje AOTMiT

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych (obecnie AOTMiT) dotyczące finansowania ze środków publicznych opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów w zaawansowanym stadium PD.

Duodopa w 2012 roku uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT odnośnie do finansowania ze środków publicznych w leczeniu zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej PD, ze względu na spodziewane korzyści kliniczne w wąskiej wyselekcjonowanej grupie chorych, u których inne metody leczenia przestały być skuteczne lub są nietolerowane.

Apomorfina również uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT odnośnie do finansowania ze środków publicznych w leczeniu:

- fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych u pacjentów z PD (preparat APO-go PFS i APO-go PEN) w 2014 roku,
- fluktuacji ruchowych u pacjentów z PD, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą i/lub innym agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania DBS (preparat Dacepton) w 2013 roku.

Żaden z pozostałych ocenianych leków nie uzyskał pozytywnej rekomendacji w leczeniu PD (Tabela 17).

Tabela 17.
Rekomendacje AOTMiT w sprawie finansowania ze środków publicznych opcji terapeutycznych stosowanych w PD

Interwencja	Rekomendacja (rok)	Wskazanie	Uwagi
Duodopa	Pozytywna (2012) [31]	Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej PD	DD powinna zostać objęta refundacją z uwagi na spodziewane korzyści kliniczne w wąskiej, wyselekcjonowanej grupie chorych, u których inne metody leczenia przestały być skuteczne lub są nietolerowane

Interwencja	Rekomendacja (rok)	Wskazanie	Uwagi
Apomorfina (APO-go PFS, roztwór do infuzji) Apomorfina (APO-go PEN, roztwór do wstrzykiwań)	Pozytywna (2014) [32, 33]	Leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych u pacjentów z PD	Warunkiem refundacji powinno być osiągnięcie efektywności kosztowej poprzez zastosowanie korzystniejszego RSS
Apomorfina (Dacepton, roztwór do wstrzykiwań / infuzji)	Pozytywna (2013) [34]	Leczenie fluktuacji ruchowych u pacjentów z PD, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą i/lub innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania DBS	x
Rotygotyna (Neupro)	Negatywna (2009, 2012) [35, 36]	Leczenie PD (2009); zaawansowana PD z powikłaniami motorycznymi i/lub dyskinezami związanymi ze stosowaniem lewodopy (2012)	Wysoki koszt terapii oraz niższa efektywność kliniczna preparatu w porównaniu z innym agonistą dopaminy
Tolkapon (Tasmar)	Negatywna (2010) [37]	Leczenie PD	Brak wystarczających dowodów potwierdzających wyższą efektywność kliniczną i kosztową w porównaniu z innym inhibitorom COMT, który również otrzymał negatywną rekomendację Rady Przejrzystości AOTMiT
Lewodopa, karbidopa, entakapon (Stalevo)	Negatywna (2010) [38]	Leczenie PD	Wysoki koszt terapii złożonej, w porównaniu z kosztami poszczególnych składników preparatu
Entakapon (Comtes)	Negatywna (2009) [39]	Leczenie zespołu i choroby Parkinsona	Niższa efektywność kliniczna w porównaniu z innymi preparatami stosowanymi w połączeniu z lewodopą; bardzo wysoki koszt terapii
Rasagilina (Azilect)	Negatywna (2009) [40]	Leczenie PD	Wnioskodawca nie przedstawił analiz porównujących rasagilinę do selegiliny (leku tej samej grupy inhibitorów MAO-B)
Pramipeksol (Hitoff)	Negatywna (2016) [41]	Leczenie objawów u pacjentów z idiopatyczną PD w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania – zjawisko <i>on-off</i>)	Nie wykazano wyższości nad obecnie refundowanymi opcjami

2.11.2. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska zagranicznych agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych preparatu Duodopa u pacjentów w zaawansowanym stadium PD. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji z Wielkiej Brytanii (NICE, SMC Scotland), Kanady (CADTH), Francji (HAS) oraz Australii (PBAC).

Zasadność finansowania ze środków publicznych lewodopy w postaci żelu dojelitowego (preparat Duodopa) oceniano we wszystkich analizowanych agencjach HTA. Dwie spośród odnalezionych rekomendacji były pozytywne (HAS, PBAC), natomiast dwie – negatywne (CADT, SMC). Negatywna decyzja w obu przypadkach uzasadniona została wysokim kosztem terapii w stosunku do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dotyczące finansowania preparatu DuoDopa u pacjentów z zaawansowaną PD

Agencja	Rekomendacja	Wskazanie	Uwagi
CADTH 2009 (Kanada)	Negatywna [42]	Zaawansowana PD u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkineza, lub połączenia leków stosowanych w PD nie przynoszą zadowalających wyników	Wysoki koszt terapii DD za QALY w porównaniu z konwencjonalną terapią oraz niską jakością dostępnych badań klinicznych
HAS 2006, 2007, 2013 (Francja)	Pozytywna [43–45]	Zaawansowana PD reagująca na lewodopę, u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkineza i dyskineza, a dostępne połączenia leków stosowanych w PD nie przynoszą zadowalających wyników	–
PBAC 2010 (Australia)	Pozytywna [46]	Zaawansowana PD u pacjentów z poważnymi fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadającymi na leczenie doustne	Wysoki, ale dopuszczalny ICER w porównaniu ze standardowym leczeniem, w tym DBS. Istnieje niezaspokojona potrzeba kliniczna w przypadku wskazanej populacji chorych
SMC 2006, 2015 (Szkocja)	Negatywna [47, 48]	Zaawansowana PD reagująca na lewodopę u pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi oraz hiperkinezą/dyskinezą, w przypadku gdy dostępne połączenia leków nie przynosi zadowalających wyników	Zbyt wysoki koszt terapii w stosunku do uzyskiwanych efektów klinicznych

3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez system Duodopa. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [49]

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [49]

Zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne w leczeniu zaawansowanej postaci PD, u pacjentów z ciężkimi fluktuacjami motorycznymi oraz dyskinezami, pomimo stosowania zoptymalizowanej terapii złożonej (lewodopa w skojarzeniu z co najmniej jednym lekiem o odmiennym mechanizmie działania), zalecają: DBS lub apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych lub dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą (preparat Duodopa). Obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych są jedynie zabiegi DBS. W związku z tym apomorfina nie będzie stanowić komparatora dla preparatu Duodopa.

W leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią PD, u których występują przeciwwskazania do przeprowadzenia DBS, jedyną dostępną opcją leczenia jest dalsza (pomimo braku jej skuteczności) zoptymalizowana skojarzona terapia lekami przeciwparkinsonowskimi o różnych mechanizmach działania (BSC). Wobec powyższego, w przypadku refundacji preparatu Duodopa, BSC będzie stanowić komparator w ramach analiz HTA.

3.2. Określenie problemu decyzyjnego

3.2.1. Populacja docelowa

Pacjenci z chorobą Parkinsona (PD) wg kryteriów UK PDS Brain Bank spełniający następujące kryteria:

- Czas trwania choroby powyżej 5 lat,
- Zaawansowana postać choroby, tj. stany *off* i/lub stany *on* z uciążliwymi dyskinezami, trwające co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta, udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera,

- Potwierdzona skuteczność stosowania lewodopy we wcześniejszym leczeniu,
- Wyczerpanie możliwości prowadzenia skutecznej terapii lekami doustnymi o różnych mechanizmach działania lub wystąpienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków,
- Obecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu (DBS),
- Codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć PEG oraz pompę,
- Brak ciężkiej depresji w skali Becka lub brak znacznego nasilenia funkcji poznawczych, umożliwiające dalszą współpracę chorego, a tym samym skuteczną kontynuację terapii,
- Brak przeciwwskazań do stosowania systemu DuoDopa zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

Ponadto, ze względu na sposób podawania leku, wymagana jest codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć przezskórną gastrostomię (PEG) oraz pompę.

W przypadku braku badań spełniających w pełni kryteria populacyjne, do analizy będą kwalifikowane badania uwzględniające populację zbliżoną do docelowej.

3.2.2. Interwencja

Duodopa® (DD) preparat złożony lewodopy i karbidopy w postaci żelu, podawany za pomocą specjalnej pompy w postaci ciągłego wlewu dojelitowego, przez przezskórną gastrostomię (PEG).

3.2.3. Komparatory

W ramach analiz HTA komparatorem dla DD będzie zoptymalizowana terapia standardowa (BSC).

Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Rozdz. 3.1.

3.2.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej efekty terapeutyczne oceniane będą w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- Komplikacje późnego okresu choroby (czas spędzony w stanie off, czas spędzony w stanie on, UPDRS IV),
- Funkcje motoryczne (UPDRS III),
- Aktywność życia codziennego (UPDRS II),
- Funkcje poznawcze i nastrój (UPDRS I),
- Poprawa w skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI-I),
- Jakość życia (PDQ-39, EQ-5D, skala obciążenia opiekuna wg Zarita),

- Profil bezpieczeństwa (AE, przerwanie terapii z powodu AE, SAE, zgony, AE szczegółowe u $\geq 10\%$ pacjentów, komplikacje związane z urządzeniem).

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

4.1. Lewodopa z karbidopą w podaniu dojelitowym (Duodopa) [50]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, lewodopa i inhibitor dekarboksylazy (kod ATC: N04BA02)

Mechanizm działania

Duodopa jest lekiem złożonym, będącym połączeniem lewodopy z karbidopą (w stosunku 4:1) w postaci żelu, przeznaczonego do ciągłego wlewu dojelitowego w zaawansowanej chorobie Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezami i (lub) dyskinezami. Lewodopa, po zachodzącej w mózgu dekarboksylacji do dopaminy, łagodzi objawy choroby Parkinsona. Karbidopa, która nie przenika przez barierę krew-mózg, hamuje obwodową dekarboksylację lewodopy, dzięki czemu więcej lewodopy może się przedostać do mózgu i ulec przekształceniu do dopaminy. Bez jednoczesnego podania karbidopy konieczne byłoby podanie dużo większych dawek lewodopy w celu osiągnięcia pożądanego działania.

Dojelitowy wlew, z indywidualnie dostosowanymi dawkami produktu Duodopa, utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie, w granicach indywidualnego okna terapeutycznego. Stabilizacja osoczowego stężenia lewodopy pozwala na uzyskanie znacznej i szybkiej poprawy w zakresie fluktuacji i dyskinez. Możliwość regulacji szybkości wlewu pozwala na minimalizację zmienności stanu pacjenta wynikającej z nierównomiernego przyswajania preparatów doustnych lewodopy oraz ograniczenie pulsacyjnego charakteru działania lewodopy obserwowanego przy podaniu doustnym. [51] Ominięcie początkowej części przewodu pokarmowego pozwala na stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami połykania. Dojelitowe podawanie preparatu Duodopa zmniejsza fluktuacje ruchowe i wydłuża okres działania dawki (faza *on*) u pacjentów, którzy otrzymywali tabletki z lewodopą i inhibitorem dekarboksylazy przez wiele lat. [15]

Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkineza i (lub) dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na lewodopę, karbidopę lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych;

- jaskra z wąskim kątem przesączania;
- ciężka niewydolność serca;
- ciężkie zaburzenia rytmu serca;
- ostry udar;
- przeciwwskazane jest stosowanie z produktem Duodopa nioselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO-A. Należy przerwać podawanie tych inhibitorów co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Duodopa. Produkt Duodopa można podawać równocześnie z zalecaną przez wytwórcę dawką inhibitora MAO o wybiórczym działaniu na MAO typu B (np. chlorowodorek selegiliny);
- przeciwwskazania do stosowania leczenia adrenomimetycznego (guz chromochłonny, nadczynność tarczycy, syndrom Cushinga);
- lewodopa może aktywować czerniaka złośliwego i dlatego nie należy stosować produktu Duodopa u pacjentów z podejrzanymi, nierozpoznanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem w wywiadzie.

Dawkowanie

Całkowita dawka dobową składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek: porannej (bolus), ciągłej dawki podtrzymującej oraz dawek dodatkowych (bolus):

- dawka poranna – zazwyczaj 5–10 ml (100–200 mg LD), nie więcej niż 15 ml (300 mg LD),
- dawka podtrzymująca – 1–10 ml/godz. (20–200 mg LD/godz.), zazwyczaj 2–6 ml/godz. (40–120 mg LD/godz.),
- dodatkowe dawki – w razie konieczności, w przypadku występowania zespołów hipokinetycznych w ciągu dnia, zazwyczaj 0,5–2 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może być podanie większej dawki. Jeśli liczba dodatkowych dawek przekroczy 5 na dobę, należy zwiększyć dawkę podtrzymującą.

Dawka powinna być indywidualnie dostosowana, w celu osiągnięcia optymalnej reakcji klinicznej, która oznacza maksymalizację okresu działania dawki (*on*) podczas dnia poprzez minimalizację liczby epizodów końca dawki (*off*) oraz czasu trwania spowolnienia ruchowego końca dawki, oraz minimalizację okresu działania dawki ze znaczną dyskinezą.

Sposób podawania

Lek stosuje się w ciągłym podaniu dojelitowym (bezpośredni wlew do dwunastnicy) za pomocą przenośnej pompy (Duodopa CADD-legacy). W tym celu pacjentowi zakłada się na stałe cewnik dojelitowy poprzez przeżskórną gastrostomię endoskopową (PEG). U pacjentów, u których nie można wykonać PEG, należy rozważyć wykonanie gastrojejunostomii pod kontrolą radiologiczną. Założenie gastrostomii lub gastrojejunostomii oraz dostosowanie dawki leku należy przeprowadzić przy współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem neurologicznym.

Zalecane jest założenie tymczasowego cewnika nosowo-dwunastniczego w celu ustalenia, czy pacjent pozytywnie reaguje na taką metodę leczenia oraz w celu dostosowania dawki przed rozpoczęciem leczenia przez cewnik założony na stałe.

Preparat DuoDopa powinien być początkowo podawany w monoterapii, a w razie konieczności można podawać równocześnie inne leki stosowane w PD.

Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku:

- występujące bardzo często: zmniejszenie masy ciała, niepokój, depresja, bezsenność, dyskinezy, nasilenie PD, niedociśnienie ortostatyczne, nudności i zaparcia, upadki;
- występujące często: niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia aminokwasów (zwiększenie stężenia kwasu metylomalonowego), zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi, zmniejszenie łaknienia, niedobór witaminy B6, niedobór witaminy B12, nienormalne sny, pobudzenie, stan splątania, omamy, impulsywne zachowanie, zaburzenie psychotyczne, napady snu, zaburzenie snu, zawroty głowy, bóle głowy, hipestezja, zjawisko *on-off*, parestezje, polineuropatia, senność, omdlenie, drżenie, nieregularna częstość pracy serca, nadciśnienie tętnicze, duszność, ból części ustnej gardła, zachyłkowe zapalenie płuc, powiększenie obwodu brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenie smaku, niestrawność, utrudnione połykanie, wzdęcie z oddawaniem gazów, wymioty, kontaktowe zapalenie skóry, nadmierna potliwość, obrzęk obwodowy, świąd, wysypka, skurcze mięśni, ból szyi, nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, zmęczenie, ból, astenia.

Działania niepożądane związane z urządzeniem i zabiegiem:

- występujące bardzo często: zakażenie rany pooperacyjnej, bóle brzucha, nadmierne ziarninowanie, powikłania założenia cewnika, rumień w miejscu nacięcia, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem, odczyn w miejscu zabiegu;
- występujące często: zapalenie tkanki łącznej w miejscu nacięcia, zakażenie po zabiegu, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, bóle w górnej części jamy brzusznej, zapalenie otrzewnej, odma otrzewnowa, przemieszczenie cewnika, zamknięcie światła urządzenia, powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową, ból w miejscu nacięcia, pooperacyjne czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, powikłania po zabiegu, uczucie dyskomfortu po zabiegu, krwotok po zabiegu.

Status rejestracyjny

Preparat lewodopa/karbidopa przeznaczony do wlewu dojelitowego (Duodopa) został dopuszczony do obrotu na terenie Polski w dniu 17.11.2005 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonano dnia 8 czerwca 2010 r.

Decyzją Komisji Europejskiej lewodopa/karbidopa podawana dojelitowo w leczeniu zaawansowanej, idiopatycznej choroby Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi nieodpowiadającymi na leczenie doustne, 10 maja 2001 roku uzyskała desygnację leku sierociego (oznaczenie EU/3/01/035). [52] W dniu 18 listopada 2015, desygnacja leku sierociego wygasła ze względu na wygaśnięcie wyłączności rynkowej. [53]

Status refundacyjny w Polsce

Preparat DuoDopa nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. [28]

4.2. BSC

U pacjentów z PD zoptymalizowana terapia standardowa obejmuje zastosowanie leków przeciwparkinsonowskich, do których zalicza się: lewodopę, agonistów receptorów dopaminy, inhibitory MAO-B, leki antycholinergiczne, blokery receptora NMDA.

Poniżej przedstawiono charakterystykę preparatów dostępnych w Polsce i zarejestrowanych w leczeniu PD.

4.2.1. Lewodopa

4.2.1.1. Lewodopa + karbidopa [54–60]

Grupa farmakoterapeutyczna: lewodopa: leki dopaminergiczne; karbidopa: inhibitor dekarboksylazy dopa. Kod ATC: N04BA02

Mechanizm działania: Lewodopa jest prekursorem dopaminy (podlega dekarboksylacji do dopaminy w mózgu). Karbidopa, która nie przenika przez barierę krew-mózg, jest inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych w krążeniu obwodowym. Zapobiega metabolizmowi lewodopy do dopaminy w krążeniu obwodowym, zwiększając ilość lewodopy docierającej bezpośrednio do mózgu. Wchłanianie lewodopy podanej doustnie może wiązać się z wystąpieniem zaburzeń w mechanizmach farmakokinetycznych wynikających z konkurencji z aminokwasami na etapie transportu z jelita do krwi lub przez barierę krew-mózg. Okres półtrwania lewodopy jest krótki, wynosi 90 min. co prowadzi do krótkotrwałej, pulsacyjnej stymulacji receptorów dopaminowej. W efekcie w zaawansowanym stadium choroby dochodzi do skrócenia czasu odpowiedzi na leczenia dopaminergiczne oraz pojawienie się odruchów związanych z nadmiernym działaniem leku lub brakiem jego działania, tym samym skraca się okno terapeutyczne. [51]

Wskazania do stosowania:

- Choroba i (lub) zespół Parkinsona. [56, 57]

- Objawowe leczenie choroby Parkinsona u dorosłych pacjentów. [60]
- Idiopatyczna choroba Parkinsona, szczególnie w celu skrócenia okresu wyłączenia (*off*) u pacjentów leczonych uprzednio produktem złożonym o natychmiastowym uwalnianiu, zawierającym lewodopę z inhibitorem dopa-dekarboksylazy lub samą lewodopą i u których występowały zaburzenia ruchowe. [54, 55]
- Leczenie idiopatycznej choroby Parkinsona, szczególnie w celu zmniejszenia zespołu przełączania u pacjentów leczonych uprzednio produktem zawierającym lewodopę i inhibitor dekarboksylazy lub tylko lewodopę, zwłaszcza jeśli występowały u nich zaburzenia motoryczne. [59]

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępne są preparaty: Dopamar, Dopamar Mite, Levodopa + Carbidopa Mylan, Nakom, Nakom Mite, Sinemet CR 200/50, Numient.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

4.2.1.2. Lewodopa + benserazyd [61, 62]

Grupa farmakoterapeutyczna: lewodopa: leki dopaminergiczne; karbidopa: inhibitor dekarboksylazy dopa. Kod ATC: N04BA02

Mechanizm działania: Lewodopa jest prekursorem dopaminy (podlega dekarboksylacji do dopaminy w mózgu). Po podaniu Lewodopa ulega szybkiej dekarboksylacji, zarówno w mózgu jak i tkankach pozamózgowych. Z tego powodu większa część lewodopy staje się niedostępna dla zwojów podstawy mózgu, a utworzona obwodowo dopamina powoduje często działania niepożądane. Dlatego blokowanie pozamózgowej dekarboksylacji lewodopy jest bardzo korzystne. Można to osiągnąć przez równoczesne podawanie lewodopy i benserazydu, inhibitora dekarboksylazy o działaniu obwodowym.

Wskazania do stosowania:

- Leczenie choroby Parkinsona
 - szczególnie wskazany u chorych z dysfagią (zaburzeniami połykania) lub w sytuacjach, gdy pożądane jest szybsze rozpoczęcie działania leku, na przykład u chorych cierpiących z powodu wczesnoporannej lub popołudniowej akinezji, lub u których występują objawy opóźnienia działania dawki (*delayed-on*) lub hipokinezji końca dawki (*wearing-off*);
 - wskazany u pacjentów z różnymi wahaniami działania leku (np. z „dyskinezją maksymalnej dawki” i „pogorszeniem przy końcu działania dawki”, które mogą być związane ze zmniejszoną sprawnością motoryczną w ciągu nocy).
- Zespół niespokojnych nóg (RLS).

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępne są preparaty: Madopar, Madopar HBS.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

4.2.2. Agoniści receptorów dopaminy

4.2.2.1. Piribedyl [63]

Grupa farmakoterapeutyczna: Agoniści dopaminergiczni. Kod ATC: N04BC08.

Mechanizm działania: Agonista dopaminergiczny – piribedyl stymuluje receptory dopaminowe D2/D3 i mózgowie drogi dopaminergiczne. Potwierdzony w badaniach mechanizm działania to dopaminergiczny rodzaj stymulacji elektrycznej czynności kory mózgu, zarówno w czasie czuwania, jak i podczas snu.

Wskazania do stosowania:

Leczenie choroby Parkinsona:

- w monoterapii (szczególnie postaci przebiegających z drżeniem);
- w leczeniu skojarzonym z lewodopą; od początku lub zastosowanym później, szczególnie w postaci przebiegającej z drżeniem.

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępny jest preparat Pronoran.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

4.2.2.2. Pramipeksol [64–70]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwparkinsonowskie, agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC05

Mechanizm działania: Pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D2, spośród których ma największe powinowactwo do receptorów D3, wykazując pełną istotną aktywność. Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prążkowym. Badania na zwierzętach wykazały, że pramipeksol hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy.

Wskazania do stosowania:

- Pramipeksol jest wskazany u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej

późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania – zjawisko *on-off*). [64–70]

- Objawowe leczenie umiarkowanego do ciężkiego zespołu niespokojnych nóg u dorosłych. [64, 70]

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępne są preparaty: Mirapexin, Oprymea, Pramipeksol Synthon (Hitoff), Pramipexole Accord, Pramipexole Aurobindo, Pramipexole Teva, Sifrol.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

4.2.2.3. Ropinirol [71–86]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, dopaminergiczne, agoniści dopaminy; kod ATC: N04BD04.

Mechanizm działania: Ropinirol jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminy D2/D3, który pobudza receptory dopaminowe w prążkowiu. Ropinirol łagodzi efekty niedoboru dopaminy poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowiu.

Wskazania do stosowania:

- Leczenie choroby Parkinsona:
 - leczenie początkowe w monoterapii, aby opóźnić wprowadzenie do leczenia lewodopy;
 - leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, gdy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne i pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (tzw. efekt końca dawki lub fluktuacje typu „włączenie-wyłączenie”). [71–86]
- Objawowe leczenie umiarkowanego do ciężkiego idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg. [73, 74, 77]

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępne są preparaty: Aparxon PR, ApoRopin, Aprilo, Aprilo, Aprilo SR, Ceurolex SR, Nironovo SR, Parsonil, Polpix SR, Raponer, Repirol SR, Requip, Requip-Modutab, Rolpryna SR, Ropinirole Aurobindo, Rodopin, Valzorol.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

4.2.2.4. Rotygotyna [87]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, agoniści dopaminy; kod ATC: N04BD09.

Mechanizm działania: Rotygotyna jest agonistą dopaminy, co oznacza, że imituje ona działanie dopaminy. Dopamina jest substancją przekaźnikową w częściach mózgu kontrolujących ruch i koordynację. U pacjentów z chorobą Parkinsona komórki produkujące dopaminę zaczynają obumierać, co powoduje zmniejszenie stężenia dopaminy w mózgu. Pacjenci tracą wówczas zdolność do odpowiedniego kontrolowania swoich ruchów. Lek Neupro zapewnia stały dopływ rotygotyny do krwioobiegu przez skórę.

Wskazania do stosowania:

- Choroba Parkinsona – leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych we wczesnym okresie idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (tj. bez jednoczesnego podawania lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tj. przez okres trwania choroby, poprzez jej późne okresy, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się niezgodne i pojawiają się wahania efektu terapeutycznego (efekt końca dawki lub fluktuacje typu *on-off*).
- Umiarkowany lub ciężki zespół niespokojnych nóg.

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępny jest preparat Neupro.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

4.2.2.5. Bromokryptyna [88–90]

Grupa farmakoterapeutyczna:

- agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC01
- inhibitory prolaktyny, kod ATC: G02CB01

Mechanizm działania: Ze względu na aktywność dopaminergiczną bromokryptyna stosowana w dawkach zazwyczaj większych niż stosowane ze wskazań endokrynologicznych jest skuteczna w leczeniu choroby Parkinsona, która charakteryzuje się niedoborem specyficznej dopaminy związanej ze zwyrodnieniem istoty czarnej. W chorobie tej stymulacja receptorów dopaminergicznych przez bromokryptynę może przywrócić równowagę neurochemiczną w prążkowiu. Bromokryptyna zmniejsza drżenie, sztywność, spowolnienie ruchowe oraz inne objawy PD we wszystkich stadiach choroby.

Wskazania do stosowania:

- Choroba Parkinsona [88–90]

- Zapobieganie lub hamowanie poporodowej laktacji ze względów medycznych [88–90]
- Hiperprolaktynemia współistniejąca z impotencją, brakiem miesiączki, mlekotokiem lub zaburzeniami cyklu miesięczkowego [88–90]
- Mlekokot z normoprolaktynemią [88]
- Guczołaki przysadki typu prolaktynoma [88–90]
- Akromegalia [88–90]
- Rozpoczynające się połogowe zapalenie piersi [88]
- Zaburzenia cyklu miesięczkowego, bezpłodność kobiet [89, 90]

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępne są preparaty: Bromergon, Bromocorn, Parlodel.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

4.2.3. Inhibitory MAO-B**4.2.3.1. Rasagilina [91–97]**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobie Parkinsona, inhibitory MAO-B; kod ATC: N04BD02.

Mechanizm działania: Rasagilina jest silnym, nieodwracalnym, selektywnym inhibitorem MAO-B, dlatego jej stosowanie może powodować zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy w prążkowiu.

Wskazania do stosowania:

Leczenie idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w leczeniu wspomagającym (z lewodopą) u pacjentów z wahaniami skuteczności lewodopy w wyniku wyczerpania dawki.

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępne są preparaty: Ralago, Azilect, Gasliny, Rasagiline Accord, Rasagiline Egis, Rasagiline Mylan, Rasagiline ratiopharm.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

4.2.3.2. Selegilina [98, 99]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, inhibitory MAO-B; kod ATC: N04BD01

Mechanizm działania: Selegilina należy do selektywnych inhibitorów MAO-B. Dzięki zmniejszeniu aktywności tego enzymu selegilina spowalnia proces enzymatycznego rozkładu dopaminy w mózgu. Dzięki temu nasila i wydłuża działanie lewodopy podawanej w leczeniu PD.

Wskazania do stosowania:

Choroba Parkinsona i objawowy parkinsonizm – we wczesnej fazie w monoterapii, aby opóźnić konieczność stosowania lewodopy; w fazach późniejszych w skojarzeniu z lewodopą (razem z inhibitorem dekarboksylazy karbidopą lub bez niego).

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępne są preparaty: Selgres, Segan.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

4.2.4. Inhibitory COMT

4.2.4.1. Entakapon [100–107]

Grupa farmakoterapeutyczna:

- leki przeciwko chorobie Parkinsona, dopa i jej pochodne, kod ATC: N04BA03 [100–103, 108]
- inne leki dopaminergiczne, kod ATC: N04BX02 [104–107]

Mechanizm działania: Entakapon jest substancją stosowaną wyłącznie przy terapii lewodopą i karbidopą. Lewodopa jest w mózgu przekształcana w dopaminę. Zarówno karbidopa, jak i entakapon blokują niektóre enzymy biorące udział w rozkładaniu lewodopy w organizmie: karbidopa blokuje enzym dekarboksylazę dopa, a entakapon – O-metylotransferazę katecholową (COMT). W wyniku tego aktywność lewodopy utrzymuje się dłużej.

Wskazania do stosowania:

Środek wspomagający leczenie standardowymi produktami lewodopy z benserazydem lub lewodopy z karbidopą u dorosłych pacjentów z chorobą Parkinsona i fluktuacjami ruchowymi końca dawki, których nie można opanować, stosując te połączenia produktów.

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępne są preparaty: Comptan, Comtess, Entacapone Teva, Entacapone Orion, Corbilta, Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion, Padovel, Stalevo, Tadoglen.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

4.2.5. Leki antycholinergiczne

4.2.5.1. Biperiden [109, 110]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona. Kod ATC: N04AA02.

Mechanizm działania: Biperyden jest lekiem przeciwcholinergicznym o silnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy. Biperyden wiąże się kompetytywnie z obwodowymi i ośrodkowymi receptorami muskarynowymi (szczególnie z receptorami M1).

Wskazania do stosowania:

- Leczenie sztywności mięśniowej, drżenia i spowolnienia ruchowego w przebiegu choroby Parkinsona. [109, 110]
- Leczenie zaburzeń motorycznych w zespołach pozapiramidowych: parkinsonowskich i dystonicznych, wywołanych przez neuroleptyki i podobnie działające preparaty, np. wczesnych dyskinez, akatyzji i objawów parkinsonowskich. [109, 110]
- Leczenie innych pozapiramidowych zaburzeń ruchowych, w tym dystonii uogólnionej i odcinkowej, zespołu Meige'a, kurczu powiek (*Blepharospasmus*) lub spastycznego kręczu karku (*Torticollis spasmodicus*). [109, 110]

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępne są preparaty: Akineton, Akineton SR.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

4.2.6. Blokery receptora NMDA

4.2.6.1. Amantadyna [111]

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwparkinsonowskie, leki dopaminergiczne Kod ATC: N04BB01

Mechanizm działania: wykazano, że amantadyna jest antagonistą receptorów glutaminianowych podtypu N-metylo-D-asparagianu (NMDA) o małym powinowactwie. Nadaktywność

neuroprzewodnictwa glutaminergicznego ma wpływ na powstawanie objawów parkinsonowskich. Uważa się, że skuteczność kliniczna amantadyny jest wynikiem antagonizmu leku względem podtypu NMDA receptorów glutaminianowych. Ponadto amantadyna może także wywierać pewne działanie przeciwcholinergiczne.

Wskazania do stosowania:

- Choroba Parkinsona. [111]
- Zakażenia wirusem grypy typu A. [111]

Status rejestracyjny i refundacyjny:

Aktualnie w Polsce dostępny jest preparat Viregyt-K Akineton, Akineton SR.

Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 2.10 (Tabela 15).

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy efektywności klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, a także uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa:

- Choroba Parkinsona rozpoznana wg kryteriów UK PDS Brain Bank;
- Czas trwania choroby powyżej 5 lat,
- Zaawansowana postać choroby, tj. stany *off* i/lub stany *on* z uciążliwymi dyskinezami, trwające co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta, udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera,
- Potwierdzona skuteczność stosowania lewodopy we wcześniejszym leczeniu,
- Wyczerpanie możliwości prowadzenia skutecznej terapii lekami doustnymi o różnych mechanizmach działania lub wystąpienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków,
- Obecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu (DBS),

- Codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć PEG oraz pompę,
- Brak ciężkiej depresji w skali Becka lub brak znacznego nasilenia funkcji poznawczych, umożliwiające dalszą współpracę chorego, a tym samym skuteczną kontynuację terapii,
- Brak przeciwwskazań do stosowania systemu DuoDopa zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

W przypadku braku badań spełniających w pełni kryteria populacyjne, do analizy będą kwalifikowane badania uwzględniające populację zbliżoną do docelowej tj. prowadzone wśród:

- pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i dyskinezy, w przypadku gdy dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów.

Interwencja:

- **Duodopa® (DD)** preparat złożony lewodopy i karbidopy w postaci żelu podawany za pomocą specjalnej pompy w postaci ciągłego wlewu dojelitowego, przez przeżskórną gastrostomię (PEG).

Komparatory:

- zoptymalizowana terapia standardowa (BSC)

Punkty końcowe:

- Komplikacje późnego okresu choroby (czas spędzony w stanie off, czas spędzony w stanie on, UPDRS IV),
- Funkcje motoryczne (UPDRS III),
- Aktywność życia codziennego (UPDRS II),
- Funkcje poznawcze i nastrój (UPDRS I),
- Poprawa w skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI-I),
- Jakość życia (PDQ-39, EQ-5D, skala obciążenia opiekuna wg Zarita),
- Profil bezpieczeństwa (AE, przerwanie terapii z powodu AE, SAE, zgony, AE szczegółowe u $\geq 10\%$ pacjentów, komplikacje związane z urządzeniem).

Metodyka badań klinicznych¹:

- badania randomizowane z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania przeprowadzone w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych, pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową.

¹ W ramach analizy klinicznej dokonano dodatkowego przeszukania baz danych medycznych, w celu odnalezienia danych z badań obserwacyjnych i rejestrów, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie wartości parametrów uwzględnionych w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej. Szczegóły metodyczne wraz z krótkim omówieniem wyników przedstawiono w Aneksie (Aneks C)

Uwzględniono również wyniki analiz *post-hoc* do badań włączonych, o ile prezentowano w nich dane dla punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie oraz wyniki z przedłużonej fazy badań RCT.

W celu poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa DD w analizie dodatkowej zostaną uwzględnione również badania randomizowane w schemacie grup naprzemiennych (jeśli wyniki obejmują dane wyłącznie na zakończenie okresu obserwacji).

Pozostałe kryteria włączenia:

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub dostępne w postaci wiarygodnych raportów z badań.

5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano:

- badania opublikowane wyłącznie w formie abstraktów lub doniesień konferencyjnych.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji i interwencji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu, przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [49]

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews;
- Center for Reviews and Dissemination,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *American Academy of Neurology*,
 - *European Academy of Neurology*,
 - *European Parkinson's Disease Association*,
 - *Movement Disorder Society*,
 - *Parkinson's UK*,
- Strony internetowe producentów leków (AbbVie),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, URPL).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 23 maja 2016 r. (Aneks, Rozdz. A.1). Aktualizacyjne przeszukanie przeprowadzono 13 lipca 2016 r.

5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (MWa i EO). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego

etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z każdej pary analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (PR).

5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania i stopień zaawansowania PD, wyjściowa dawka LD lub LED, czas trwania fazy *off*, stosowane leki),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, okres interwencji i obserwacji, stosowane kointerwencje),
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, punktacja w skali Jadad, metoda zaślepienia i randomizacji, ukrycie kodu alokacji, analizowane punkty końcowe).

5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

5.5. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków (MMi, EO). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez drugiego analityka (SS lub AST).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. W przypadku zmiennych ciągłych wyniki porównania przedstawiono w postaci MD. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro.

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 647 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 47 pozycji. Kryteria włączenia do głównej analizy klinicznej spełniło 1 badanie opisane w 8 publikacjach. W ramach tego samego procesu zidentyfikowano także 2 badania (opisane w 3 dokumentach), które spełniają kryteria włączenia do analizy uzupełniającej. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Zidentyfikowane prace zostały poddane pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdz. 5.3.4. Szczegółowa charakterystyka znajduje się w Aneksie (Rozdz. A.2 – dla badań z analizy zasadniczej i Rozdz. B.1 dla badań uwzględnionych w analizie dodatkowej).

Proces selekcji publikacji do analizy prezentuje diagram PRISMA (Rysunek 1). Zestawienie włączonych badań przedstawia Tabela 19.

W wyniku wykonanego kontrolnie aktualizacyjnego przeszukania baz (13 lipca 2016 r.) nie zidentyfikowano żadnych nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy.

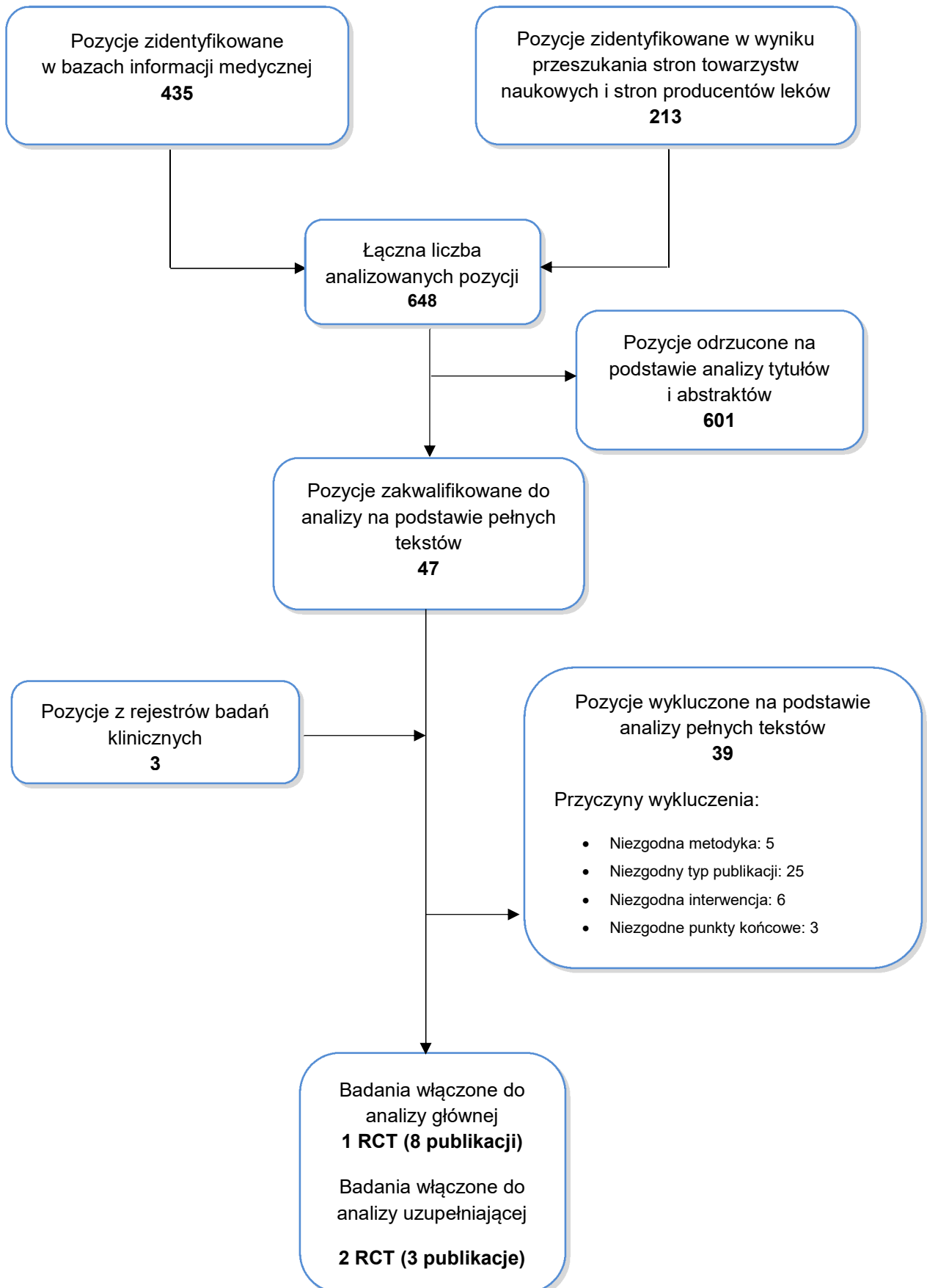
Tabela 19.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Publikacja	Opis	Ref.
Analiza zasadnicza (główna)				
Olanow 2014	RCT	Olanow 2014	Publikacja główna	[112]
		NCT00357994 ^a	Raport z CT	[113]
		NCT00660387 ^a	Raport z CT	[114]
		Summary of Report Results R&D/11/995	Raport ze strony producenta	[115]
	<i>extension</i>	Slevin 2015	Publikacja główna do badania <i>extension</i>	[116]
		NCT00360568	Raport z CT	[117]
		Fernandez 2014	Abstrakt do badania <i>extension</i>	[118]
		Clinical Study Report – Final, R&D/13/080	Raport ze strony producenta	[119]
Analiza dodatkowa (uzupełniająca)				
Nyholm 2003	RCT, c-o	Nyholm 2003	Publikacja główna	[120]

Badanie	Metodyka	Publikacja	Opis	Ref.
Nyholm 2005 (DIREQ-T)	RCT, c-o	Nyholm 2005	Publikacja główna	[121]
		Isacson 2008	Publikacja dodatkowa	[122]

a) Badanie zostało zarejestrowane pod dwoma różnymi numerami – początkowo zostały zaplanowane i rozpoczęte dwa identyczne, równoległe badania, które później zostały połączone jeszcze przed zablokowaniem bazy danych i analizą wyników.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dla analizy



6.2. Struktura analizy

W ramach analizy głównej niniejszej analizy klinicznej w pierwszej kolejności zaprezentowano dowody naukowe odnoszące się do skuteczności DD na podstawie badania RCT przeprowadzonego w schemacie grup równoległych – Olanow 2014 (Rozdział 7).

W analizie klinicznej uzupełniającej przedstawiono wyniki badań Nyholm 2003 i Nyholm 2005, które stanowią badania RCT przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (Aneks B).

W ramach dodatkowej analizy klinicznej przeprowadzono przeszukanie systematyczne baz danych w celu uzupełnienia analizy ekonomicznej o dodatkowe dane. Do analizy kwalifikowano badania obserwacyjne i rejestry, na podstawie, których możliwe byłoby oszacowanie wartości parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej (rozkładu chorych do stanów zdrowia wg skali H&Y). Kryteria włączenia spełniło badanie Fernandez 2014, którego charakterystyka oraz wyniki zostały zaprezentowane w Aneks C.

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ (ANALIZA GŁÓWNA)

7.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Odnaleziono 1 badanie RCT (Olanow 2014) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DD względem zoptymalizowanej terapii standardowej (BSC) u pacjentów z zaawansowaną postacią PD. Pacjenci, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie mogli kontynuować leczenie w ramach przedłużonej fazy badania (*extension*), w ramach której stosowano DD (Schemat 1).

Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTMiT), wielośrodkowa próba kliniczna w układzie grup równoległych. Kod randomizacji wygenerowano za pomocą systemu IVRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek. W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów, badaczy jak również osób oceniających wyniki (do momentu zablokowania bazy danych). Dla zapewnienia prawidłowego zaślepienia, każda zmiana dawkowania leczenia aktywnego musiała być odwzorowana przez odpowiednią zmianę dawkowania alternatywnej terapii w danej grupie w taki sposób, że zmiany w dawkowaniu placebo i aktywnego leczenia były przeprowadzane jednocześnie. Jakość metodologiczną badania oceniano na 5 pkt w skali Jadad.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana czasu spędzonego w stanie *off* w 12. tyg., względem wartości wyjściowych. Predefiniowanym drugorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana czasu spędzonego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez. Ponadto, w badaniu oceniano średnią zmianę czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez, średnią zmianę czasu spędzonego w stanie *on* z nieuciążliwymi dyskinezami, zmianę wyniku UPDRS (ogółem, I, II, III, IV), ogólne wrażenie poprawy (CGI-I), jakość życia (PDQ-39, EQ-5D), obciążenie opiekuna wg skali Zarita, dawkę lewodopy oraz bezpieczeństwo. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) DD nad BSC. Sponsorem badania była firma AbbVie.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 30 lat, z zaawansowaną postacią PD, powikłaną stanami *off* (łącznie czas trwania stanów *off* co najmniej 3 godz. w ciągu dnia), które nie mogą być skutecznie kontrolowane za pomocą zoptymalizowanej terapii. Powyższa charakterystyka nie jest w pełni tożsama z definicją populacji docelowej określoną w projekcie programu lekowego, zgodnie z którą wymagana była obecność stanów *off* i/lub stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami trwającymi co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta. Jednakże, biorąc pod uwagę charakterystykę wyjściową pacjentów w badaniu Olanow 2014, w którym średni czas trwania stanów *off* wynosił 6,6 godz. a średni czas trwania stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami trwał 1,1 godz., można przyjąć, że populacja w badaniu jest zbliżona do populacji zdefiniowanej na potrzeby wniosku refundacyjnego.

Ponadto pacjenci w badaniu Olanow 2014 musieli przyjmować stabilne dawki lewodopy przez co najmniej 4 tyg. przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia obejmowały: przeciwwskazania do założenia PEG, atypowy lub wtórny parkinsonizm, wcześniejsze leczenie neurochirurgicznie oraz klinicznie istotne medyczne, psychiczne lub laboratoryjne nieprawidłowości, które w ocenie badacza mogły wpływać na absorpcję, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanego leku. W badaniu udział wzięło 71 pacjentów, z czego 37 chorych zostało losowo przydzielonych do grupy DD, natomiast 34 do grupy kontrolnej (BSC). Średni wiek pacjentów wynosił 63,7 roku w grupie DD i 65,1 roku w ramieniu BSC, a średni czas choroby wynosił 10 i 11,8 roku, odpowiednio w grupie DD i BSC.

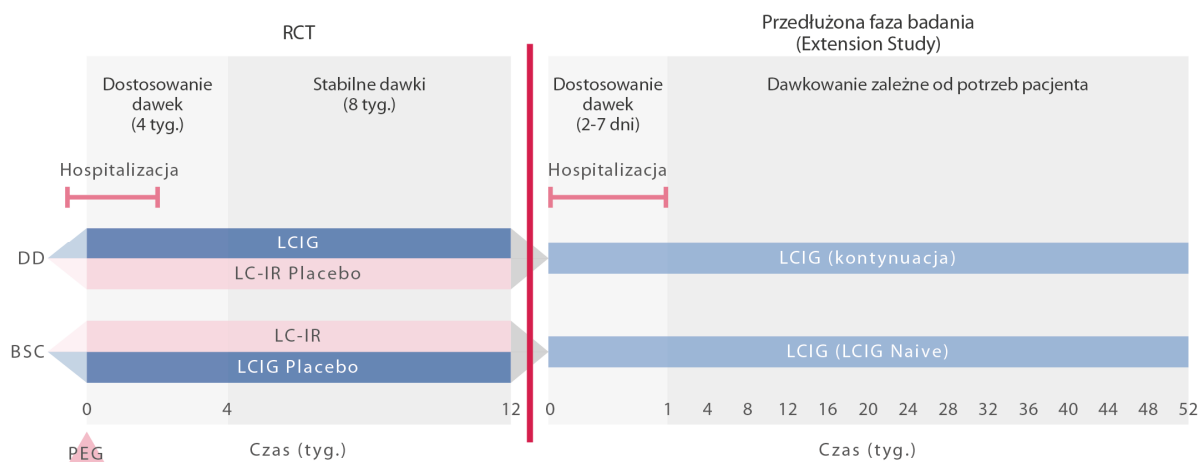
U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania założono PEG. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy DD otrzymywali lewodopę z karbidopą (20 mg/ml i 5 mg/ml) we wlewie dojelitowym oraz placebo podawane doustnie, z kolei chorzy przydzieleni do grupy BSC otrzymywali lewodopę z karbidopą (100 mg / 25 mg) o natychmiastowym uwalnianiu podawaną doustnie oraz placebo w postaci wlewów dojelitowych. W ciągu 4 pierwszych tygodni (*titration period*) dozwolone było dostosowanie dawkowania indywidualnie dla każdego pacjenta. W ciągu kolejnych 8 tygodni (*maintenance period*) pacjenci otrzymywali stałe dawki leków. W obu grupach dozwolone było stosowanie leków przeciwparkinsonowskich (z wyjątkiem apomorfiny) pod warunkiem, iż pacjent przyjmował stałe dawki 4 tyg. przed włączeniem do badania i dawkowanie nie uległo zmianie w trakcie badania. W obu grupach dozwolone było również stosowanie lewodopy z karbidopą o natychmiastowym uwalnianiu podawanej doustnie, jako terapii ratunkowej w przypadkach trwałych epizodów off. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tyg.

Pacjenci, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie Olanow 2014, a podczas leczenia wykazali dobrą odpowiedź (potwierdzoną poprawą wyników w skalach UPDRS, PDQ 39 lub CGI-I) na leczenie za pomocą DD lub BSC, mogli zostać zakwalifikowani do przedłużonej fazy badania, w której kontynuowano terapię DD (grupa leczona DD w ramach badania RCT) lub ją rozpoczęto (grupa leczona BSC w ramach badania; tzw. grupa DD-*naive*).

W przedłużonej fazie badania udział wzięło 62 pacjentów (33 pacjentów kontynuujących terapię DD i 29 pacjentów z grupy DD-*naive*), spośród których 55 ukończyło 52 tydzień leczenia w przedłużonej fazie badania.

Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.2).

Schemat 1.
Schemat badania Olanow 2014



7.2. Wyniki analizy skuteczności dla porównania DD vs BSC

7.2.1. Komplikacje późnego okresu choroby

Do komplikacji późnego okresu choroby zaliczane są fluktuacje motoryczne typu *on-off* oraz dyskinezy. W badaniu Olanow 2014 czas trwania stanów *on* i *off* (z/bez dyskinezy) analizowano na podstawie dzienniczków wypełnianych przez pacjentów w warunkach domowych w ciągu 24 godz., w odstępach 30-minutowych. Ponadto oceniano powikłania leczenia ogółem oraz dyskinezy (pyt. 32, 33 i 34 w skali UPDRS IV).

7.2.1.1. Czas spędzony w stanie off

W grupie DD w porównaniu z BSC obserwowano istotną statystycznie redukcję czasu spędzanego w stanie *off* (-4,04 vs -2,14, $p = 0,0015$) w ramieniu DD w porównaniu z grupą BSC (Tabela 20).

Tabela 20.
Zmiana czasu spędzonego w stanie off dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]		
Czas spędzony w stanie off [h/dzień]	12	35	-4,04	0,65	31	-2,14	0,66	-1,91 [-3,05; -0,76]	0,0015	W

a) Średnia (LSM).

7.2.1.2. Czas spędzony w stanie on

W grupie DD w porównaniu z ramieniem BSC obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez (3,37 vs 1,09, $p = 0,0142$), jak również bez uciążliwych dyskinez (4,11 vs 2,24, $p = 0,0059$). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *on* dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC		p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]			
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/dzień]	12	35	3,37	1,04	31	1,09	1,05	2,28 [0,47; 4,09]	0,0142	W	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> , bez uciążliwych dyskinez [h/dzień]	12	35	4,11	0,75	31	2,24	0,76	1,86 [0,56; 3,17]	0,0059	W	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z nieuciążliwymi dyskinezami [h/dzień]	12	35	0,81	0,86	31	1,54	0,86	-0,73 [-2,22; 0,76]	0,3294	Ś	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/dzień]	12	35	-0,11	0,52	31	-0,03	0,52	-0,08 [-0,98; 0,82]	0,8574	Ś	

a) Średnia (LSM).

7.2.1.3. UPDRS IV

Stosowanie DD w porównaniu z BSC przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy wyniku w skali UPDRS IV, dotyczącej komplikacji późnego okresu choroby w postaci dyskinez i fluktuacji motorycznych, w stosunku do wartości początkowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Zmiana wyniku UPDRS IV dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC		p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]			
UPDRS IV (ogółem)	12	36	-1,1	0,7	33	0,1	0,7	-1,20 [-2,4; -0,1]	0,0361	W	
UPDRS IV (pyt. 32, 33, 34)	12	36	0,4	0,5	33	0,8	0,5	-0,40 [-1,1; 0,4]	0,3578	Ś	

Wyższy wynik w skali UPDRS IV wskazuje na większą niesprawność.

a) Średnia (LSM).

7.2.2. Ocena funkcji motorycznych

Ocenę funkcji motorycznych przeprowadzono przy użyciu skali UPDRS III. W badaniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do zmiany wyniku UPDRS III w stosunku do wartości wyjściowych (Tabela 23).

Tabela 23.
Zmiana wyniku UPDRS III dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]		
UPDRS III (w stanie on)	12	35	-1,5	2,4	31	-2,90	2,4	1,40 [-2,8; 5,6]	0,5020	Ś

Wyższy wynik w skali UPDRS III wskazuje na większą niesprawność.
a) Średnia (LSM).

7.2.3. Aktywność życia codziennego

W badaniu oceniano aktywność pacjentów w aspekcie wykonywania codziennych czynności za pomocą skali UPDRS II. Wykazano istotną statystycznie przewagę DD nad BSC w odniesieniu do zmiany wyniku UPDRS II w stosunku do wartości początkowych (-1,8 vs 1,3, $p = 0,0086$), co odzwierciedla większą niezależność pacjentów związanych z wykonywaniem czynności życia codziennego. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Zmiana wyniku UPDRS II dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]		
UPDRS II (w stanie on)	12	35	-1,8	1,3	31	1,3	1,3	-3,00 [-5,3; -0,8]	0,0086	W

Wyższy wynik w skali UPDRS II wskazuje na większą niesprawność.
a) Średnia (LSM).

7.2.4. Ocena funkcji neuropoznawczych i nastroju

Ocenę funkcji neuropoznawczych i nastroju przeprowadzono przy użyciu skali UPDRS I. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do zmiany wyniku UPDRS I w stosunku do wartości wyjściowych

Tabela 25.
Zmiana wyniku UPDRS I dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p
		N	Zmiana	SE	N	Zmiana	SE	MD [95% CI]	
UPDRS I	12	36	-0,2	0,4	33	-0,5	0,4	0,30 [-0,4; 0,9]	0,3741

Wyższy wynik w skali UPDRS I wskazuje na większe zaburzenia.
a) Średnia (LSM).

7.2.5. Poprawa w skali ogólnego wrażenia klinicznego

W badaniu Olanow 2014 oceniano poprawę w skali ogólnego wrażenia klinicznego w opinii badacza (CGI-I). Wykazano, że stosowanie DD związane było z istotnie statystycznie większą poprawą

kliniczną niż stosowanie BSC (2,3 vs 3,0, $p = 0,0258$). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Wynik CGI-I dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC		p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]			
CGI-I (wartość końcowa)	12	35	2,3	0,4	31	3,0	0,4	-0,70 [-1,4; -0,1]	0,0258	W	

a) Średnia (LSM).

7.2.6. Jakość życia

W badaniu Olanow 2014 raportowano wpływ terapii na zmianę jakości życia ocenianej przy użyciu skali swoistej dla choroby Parkinsona (PDQ-39) oraz za pomocą skali uniwersalnej (EQ-5D). Ponadto obciążenie opiekuna analizowano na podstawie skali Zarita.

Porównanie jakości życia pacjentów za pomocą skali PDQ-39 wykazało istotną statystycznie przewagę DD nad BSC w odniesieniu do poprawy: ogólnej jakości życia ($p = 0,0155$), sprawności ruchowej ($p = 0,0148$), aktywności życia codziennego ($p = 0,0129$) oraz komunikacji ($p = 0,0002$). W odniesieniu do pozostałych domen nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami (Tabela 27). Stosowanie DD w porównaniu z BSC wiązało się również z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów, ocenianą w skali EQ-5D VAS ($p = 0,0033$) (Tabela 27).

Tabela 27.
Zmiana jakości życia dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC		p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]			
PDQ-39 ogólna jakość życia	12	35	-10,9	3,3	31	-3,9	3,2	-7,00 [-12,6; -1,4]	0,0155	W	
PDQ-39 sprawność ruchowa	12	36	-17,3	5	33	-6,8	4,9	-10,40 [-19,1; -1,8]	0,0184	W	
PDQ-39 aktywności dnia codziennego	12	36	-12,9	5,3	33	-1,3	5,2	-11,60 [-20,6; -2,5]	0,0129	W	
PDQ-39 stan emocjonalny	12	35	-7,1	4	32	-4,9	4	-2,20 [-9,0; 4,6]	0,5246	Ś	
PDQ-39 poczucie napiętnowania	12	36	-8,9	4,4	33	-4,5	4,4	-4,50 [-12,0; 3,1]	0,2423	Ś	
PDQ-39 wsparcie ze strony otoczenia	12	36	-3,9	3,5	32	-0,1	3,6	-3,80 [-9,9; 2,4]	0,2243	Ś	
PDQ-39 funkcjonowanie poznawcze	12	36	-7,3	4	33	-3,2	3,9	-4,00 [-10,8; 2,8]	0,2407	Ś	
PDQ-39 komunikowanie się	12	36	-9,5	4,1	33	4,4	4,1	-13,80 [-20,8; -6,8]	0,0002	W	
PDQ-39 dyskomfort somatyczny	12	36	-13,5	6,1	33	-10,2	6	-3,30 [-13,6; 6,9]	0,5213	Ś	

Punkt końcowy	OI [tyg.]	DD			BSC			DD vs BSC	p	G
		N	Zmiana ^a	SE	N	Zmiana ^a	SE	MD [95% CI]		
EQ-5D	12	36	0,05	0,04	32	-0,02	0,04	0,07 [-0,01; 0,15]	0,067	Ś
EQ-5D-VAS	12	36	5,2	4,3	32	-6,3	4,3	11,4 [4,0; 18,9]	0,0033	W
Skala Obciążenia Opiekuna wg Zarita	12	35	-2,8	3,7	31	1,7	3,3	-4,50 [-10,7; 1,7]	0,1501	Ś

W skali PDQ-39 wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia. W skali EQ-5D VAS wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. W skali EQ-5D dodatni wynik oznacza poprawę. W skali obciążenia opiekuna wg Zarita wyższy wynik oznacza większe obciążenie.

a) Średnia (LSM).

7.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania DD vs BSC

W badaniu Olanow 2014 ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii było porównywalne w grupie DD i BSC. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się nasileniem łagodnym do umiarkowanego i była związana z procedurą chirurgiczną lub urządzeniem. Większość raportowanych zdarzeń odnotowano w pierwszym tygodniu terapii. W żadnej z grup nie raportowano zgonu (Tabela 28).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: ból brzucha, ból związany z procedurą, zakażenie rany, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia oraz nudności. W odniesieniu do żadnego z raportowanych szczegółowych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami (Tabela 28).

Tabela 28.
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OB [tyg.]	DD n/N (%)	BSC n/N (%)	DD vs BSC RR [95% CI]	DD vs BSC NNT/RD [95% CI]	P
AE	12	35/37 (95%)	34/34 (100%)	0,95 [0,86; 1,04]	RD = -0,05 [-0,14; 0,04]	bd
Przerwanie terapii z powodu AE	12	1/37 (3%)	2/34 (6%)	0,46 [0,04; 4,84]	RD = -0,03 [-0,13; 0,06]	bd
SAE	12	5/37 (14%)	7/34 (21%)	0,66 [0,23; 1,87]	RD = -0,07 [-0,25; 0,10]	bd
Zgony	12	0/37 (0%)	0/34 (0%)	nd	nd	bd
AE szczegółowe (u ≥10% pacjentów)						
Ból brzucha	12	19/37 (51%)	11/34 (32%)	1,59 [0,89; 2,83]	RD = 0,19 [-0,04; 0,42]	bd
Zaparcia	12	8/37 (22%)	7/34 (21%)	1,05 [0,43; 2,59]	RD = 0,01 [-0,18; 0,20]	bd
Wzdęcia	12	6/37 (16%)	4/34 (12%)	1,38 [0,43; 4,47]	RD = 0,04 [-0,12; 0,21]	bd
Nudności	12	11/37 (30%)	7/34 (21%)	1,44 [0,63; 3,30]	RD = 0,09 [-0,11; 0,29]	bd
Wymioty	12	2/37 (5%)	4/34 (12%)	0,46 [0,09; 2,35]	RD = -0,06 [-0,19; 0,07]	bd
Zakażenie rany	12	4/37 (11%)	8/34 (24%)	0,46 [0,15; 1,39]	RD = -0,13 [-0,30; 0,05]	bd
Upadek	12	4/37 (11%)	4/34 (12%)	0,92 [0,25; 3,39]	RD = -0,01 [-0,16; 0,14]	bd

Punkt końcowy	OB [tyg.]	DD n/N (%)	BSC n/N (%)	DD vs BSC RR [95% CI]	DD vs BSC NNT/RD [95% CI]	P
Rumień w miejscu nacięcia	12	7/37 (19%)	4/34 (12%)	1,61 [0,52; 5,01]	RD = 0,07 [-0,09; 0,24]	bd
Wyładowanie po zabiegu	12	4/37 (11%)	3/34 (9%)	1,23 [0,30; 5,08]	RD = 0,02 [-0,12; 0,16]	bd
Ból związany z procedurą	12	11/37 (30%)	12/34 (35%)	0,84 [0,43; 1,65]	RD = -0,06 [-0,27; 0,16]	bd
Zmniejszenie łaknienia	12	0/37 (0%)	4/34 (12%)	0,10 [0,01; 1,83]	NNT = 9 [5; 1015]	bd
Dyskinezy	12	5/37 (14%)	4/34 (12%)	1,15 [0,34; 3,93]	RD = 0,02 [-0,14; 0,17]	bd
Ból głowy	12	3/37 (8%)	4/34 (12%)	0,69 [0,17; 2,86]	RD = -0,04 [-0,18; 0,10]	bd
Niedociśnienie ortostaticzne	12	5/37 (14%)	8/34 (24%)	0,57 [0,21; 1,59]	RD = -0,10 [-0,28; 0,08]	bd
Depresja	12	4/37 (11%)	1/34 (3%)	3,68 [0,43; 31,28]	RD = 0,08 [-0,04; 0,19]	bd
Bezsenność	12	4/37 (11%)	4/34 (12%)	0,92 [0,25; 3,39]	RD = -0,01 [-0,16; 0,14]	bd
Odma otrzewnowa	12	4/37 (11%)	1/34 (3%)	3,68 [0,43; 31,28]	RD = 0,08 [-0,04; 0,19]	bd
Komplikacje związane z urządzeniem						
Komplikacje związane z wstawieniem urządzenia	12	20/37 (54%)	14/34 (42%)	1,31 [0,80; 2,16]	RD = 0,13 [-0,10; 0,36]	bd
Komplikacje urządzenia	12	34/37 (92%)	29/34 (85%)	1,08 [0,91; 1,28]	RD = 0,07 [-0,08; 0,21]	bd
Komplikacje związane z drenem dojelitowym	12	14/37 (38%)	12/34 (35%)	1,07 [0,58; 1,98]	RD = 0,03 [-0,20; 0,25]	bd
Komplikacje związane z PEG	12	11/37 (30%)	12/34 (35%)	0,84 [0,43; 1,65]	RD = -0,06 [-0,27; 0,16]	bd
Komplikacje związane z pompą	12	5/37 (14%)	8/34 (24%)	0,57 [0,21; 1,59]	RD = -0,10 [-0,28; 0,08]	bd
Komplikacje związane ze stomią	12	15/37 (41%)	15/34 (44%)	0,92 [0,53; 1,58]	RD = -0,04 [-0,27; 0,19]	bd

Grade: Ś.

7.4. Wyniki z przedłużonej fazy badania

Randomizowaną fazę badania ukończyło 66 pacjentów, spośród których 62 wzięło udział w przedłużonej fazie badania trwającej 52 tyg., w której wszyscy pacjenci otrzymywali DD.

7.4.1. Skuteczność

Wyniki dotyczące skuteczności terapii raportowano jako zmianę względem wartości uzyskanych w momencie rozpoczęcia przedłużonej fazy badania, które odpowiadały wynikom raportowanym na koniec fazy randomizowanej.

U pacjentów, którzy rozpoczęli terapię DD w przedłużonej fazie badania (DD-*naive*) w porównaniu z wartościami początkowymi obserwowano istotną statystycznie redukcję: czasu spędzonego w stanie off, wydłużenie czasu spędzonego w stanie on bez uciążliwych dyskinez, zmniejszenie częstości

występowania komplikacji późnego okresu choroby (UPDRS IV), a także poprawę wskaźnika CGI-I, określającego ogólne wrażenie poprawy (Tabela 29).

W grupie pacjentów kontynuujących terapię DD efekty zdrowotne uzyskane w fazie randomizowanej badania utrzymywały się, a w zakresie niektórych punktów końcowych obserwowano nawet dalszą poprawę. Zmniejszenie dolegliwości względem wartości początkowych (uzyskanych na zakończenie badania RCT) odnotowano w odniesieniu do czasu spędzonego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez, komplikacji późnego okresu choroby (UPDRS IV), dyskinez (UPDRS IV 32–34) oraz ogólnego wrażenia poprawy (Tabela 29).

Zarówno w grupie pacjentów kontynuujących terapię DD, jak również w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli terapię DD w przedłużonej fazie badania, u większości pacjentów obserwowano bardzo dużą lub dużą poprawę stanu klinicznego w opinii badacza (CGI-I) w porównaniu do stanu wyjściowego chorych (Tabela 30).

Tabela 29.

Wyniki z przedłużonej fazy badania Olanow 2014 w odniesieniu do skuteczności terapii (zmiana względem wartości początkowych – tj. po zakończeniu fazy RCT, a przed rozpoczęciem fazy przedłużonej)

Punkt końcowy	Grupa	Kontynuacja DD			p
		N	Zmiana ^a	SD	
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/dzień]	DD	32	-0,42	2,67	0,377
	DD- <i>naive</i>	27	-2,34	2,78	<0,001
Czas spędzony w stanie <i>on</i> , bez uciążliwych dyskinez ^b [h/dzień]	DD	32	1,00	2,58	0,036
	DD- <i>naive</i>	27	2,19	3,70	0,005
UPDRS I	DD	33	0,3	1,9	0,361
	DD- <i>naive</i>	26	0,7	1,7	0,06
UPDRS II (w stanie <i>on</i>)	DD	33	0,5	3,4	0,447
	DD- <i>naive</i>	26	-1,0	7,0	0,453
UPDRS III (w stanie <i>on</i>)	DD	33	1,5	7,0	0,226
	DD- <i>naive</i>	25	-0,5	10,4	0,82
UPDRS IV	DD	33	-1,6	2,5	<0,001
	DD- <i>naive</i>	26	-1,4	3,0	0,022
UPDRS IV (pyt. 32, 33, 34)	DD	33	-0,8	1,7	0,006
	DD- <i>naive</i>	26	-0,1	1,7	0,824
CGI-I	DD	33	2,1	1,2	<0,001
	DD- <i>naive</i>	29	2,3	1,6	<0,001
PDQ-39 ogólna jakość życia	DD	32	1,5	12,7	0,505
	DD- <i>naive</i>	26	-3,5	13,4	0,191
PDQ-39 sprawność ruchowa	DD	33	2,3	19,5	bd

Punkt końcowy	Grupa	Kontynuacja DD			p
		N	Zmiana ^a	SD	
PDQ-39 aktywności dnia codziennego	DD-naive	26	-8,5	18,6	bd
	DD	33	0,4	14,0	bd
PDQ-39 stan emocjonalny	DD-naive	26	-6,7	19,9	bd
	DD	32	4,0	16,4	bd
PDQ-39 poczucie napiętnowania	DD-naive	26	1,9	18,1	bd
	DD	32	0,2	15,2	bd
PDQ-39 wsparcie ze strony otoczenia	DD-naive	26	-6,3	20,7	bd
	DD	33	1,8	17,2	bd
PDQ-39 funkcjonowanie poznawcze	DD-naive	26	-2,7	15,5	bd
	DD	33	1,3	16,3	bd
PDQ-39 komunikowanie się	DD-naive	26	3,8	16,7	bd
	DD	33	8,3	18,4	bd
PDQ-39 dyskomfort somatyczny	DD-naive	26	-1,9	15,3	bd
	DD	33	-2,8	18,8	bd
EQ-5D	DD-naive	26	1,0	19,5	bd
	DD	33	-0,009	0,173	0,755
EQ-5D-VAS	DD-naive	26	-0,006	0,220	0,898
	DD	33	-0,9	15,1	0,74
Skala Obciążenia Opiekuna wg Zarita	DD-naive	26	4,5	15,5	0,152
	DD	24	1,1	9,7	0,576
	DD-naive	20	-1,8	9,0	0,397

OB – 52 tyg.; Grade: Ś.

a) Średnia.

b) Czas spędzony w stanie on bez dyskinez + czas spędzony w stanie on z nieuciążliwymi dyskinezami.

Tabela 30.

Ocena w skali CGI-I w przedłużonej fazie badania Olanow 2014 w 52 tyg.

Ocena w skali CGI-I	DD	DD-naive
Bardzo duża poprawa	39,4%	41,4%
Duża poprawa	30,3%	27,6%
Minimalna poprawa	15,2%	13,8%
Brak zmian	12,1%	0%
Minimalne pogorszenie	3,0%	10,3%
Znaczne pogorszenie	0%	6,9%

OI – 52 tyg. Grade: Ś.

7.4.2. Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonej fazy badania są zgodne z wynikami uzyskanymi w fazie RCT. Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Jedynie u trzech pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W trakcie 52-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (>20%) w trakcie przedłużonej fazy badania należały: rumień w miejscu nacięcia, upadek, zmniejszenie poziomu wit. B6, pooperacyjne zakażenie rany oraz bezsenność (Tabela 31).

Tabela 31.
Wyniki przedłużonej fazy badania Olanow 2014 w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	DD [n/N (%)]	DD-naive [n/N (%)]
AE	31/33 (94%)	28/29 (97%)
SAE	5/33 (15%)	9/29 (31%)
Przerwanie leczenia z powodu AE	1/33 (3%)	2/29 (7%)
Zgon	0/33 (0%)	0/29 (0%)
AE szczegółowe (u ≥10% pacjentów)		
Rumień w miejscu nacięcia	7/33 (21%)	11/29 (38%)
Upadek	7/33 (21%)	6/29 (21%)
Zmniejszenie poziomu wit. B6	8/33 (24%)	5/29 (17%)
Pooperacyjne zakażenie rany	5/33 (15%)	6/29 (21%)
Zaparcia	4/33 (12%)	5/29 (17%)
Bezsennność	2/33 (6%)	7/29 (24%)
Nudności	4/33 (12%)	5/29 (17%)
Zakażenie dróg moczowych	5/33 (15%)	4/29 (14%)
Choroba Parkinsona ^a	4/33 (12%)	4/29 (14%)
Wyładowanie po zabiegu	3/33 (9%)	5/29 (17%)
Ból związany z procedurą	4/33 (12%)	4/29 (14%)
Brodawki łojotokowe	5/33 (15%)	3/29 (10%)
Ból stawów	5/33 (15%)	2/29 (7%)
Wzrost homocysteiny we krwi	5/33 (15%)	2/29 (7%)
Dyskinezy	4/33 (12%)	3/29 (10%)
Zamrożenie chodu (<i>freezing phenomenon</i>)	4/33 (12%)	3/29 (10%)
Komplikacje związane z urządzeniem		
Ogółem	26/33 (79%)	24/29 (83%)
SAE ogółem (u ≥2 pacjentów z obu grup)	1/33 (3%)	2/29 (7%)
Komplikacje związane z pompą	18/33 (55%)	16/29 (55%)
Komplikacje związane z drenem dojelitowym	15/33 (45%)	16/29 (55%)

Punkt końcowy	DD [n/N (%)]	DD-naive [n/N (%)]
Komplikacje związane z PEG	11/33 (33%)	11/29 (38%)
Komplikacje związane ze stomą	12/33 (36%)	15/29 (52%)
Inne	6/33 (18%)	4/29 (14%)

OI – 52 tyg. Grade: Ś.

Raportowane AE to zdarzenia pojawiające się w trakcie leczenia (tzw. TEAE).

a) Ponowne pojawienie się objawów choroby, najczęściej ze względu na problemy z podawaniem leku.

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Duodopy, opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania DuoDopy na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHRA.

Na stronach internetowych FDA zidentyfikowano trzy dokumenty opublikowane w rejestrze MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience Database*) prowadzonym przez FDA, w którym znajdują się raporty dotyczące działań niepożądanych związanych z wyrobami medycznymi.

Raport z dnia 17 października 2011 r. dotyczy czasowego zatrzymania infuzji DD u pacjenta biorącego udział w badaniu klinicznym. U pacjenta zaobserwowano pogorszenie objawów dyskinez, po ustąpieniu których infuzja została wznowiona. Po tym zdarzeniu nie odnotowano u pacjenta żadnych trwałych powikłań. [123]

W dokumencie z dnia 9 marca 2011 r. został przedstawiony przypadek pacjenta z zaawansowaną PD, u którego wystąpiły powtarzające się infekcje podczas stosowania infuzji DD za pomocą cewnika dojelitowego przy użyciu PEG. Pacjent stosował DD od 2009 roku. W roku 2011 zdiagnozowano u niego infekcję spowodowaną umiejscowieniem się wewnętrznej części drenu w błonie śluzowej ściany żołądka. Cewnik dojelitowy został usunięty, a pacjentowi na czas zagojenia się żołądka podawano DD przy użyciu zgłębnika nosowo-dwunastniczego. Hospitalizacja nie była konieczna. Dalsze losy pacjenta nie są znane. [124]

Raport z dnia 12 września 2009 r. opisuje przypadek niedrożności cewnika dojelitowego u pacjenta z zaawansowaną PD stosującego DD przez PEG. W 2009 roku pacjent przeszedł zabieg założenia PEG. Po miesiącu zaobserwowano wystąpienie niedrożności cewnika (brak możliwości jego przepłukania). W badaniu rentgenologicznym stwierdzono skręcenie drenu. W okresie, w którym infuzja DD była niemożliwa, pacjent otrzymywał terapię doustnym preparatem zawierającym lewodopę. Tego samego dnia 80-centrymetrowy cewnik został skrócony o 15 cm, co umożliwiło wznowienie infuzji. Stan pacjenta pozostał stabilny. Opisany wyrób medyczny (odcięty fragment

drenu) został wysłany do producenta w celu dokładniejszego przeanalizowania. Analiza nie wykazała niedrożności otrzymanego fragmentu cewnika, jednocześnie przegląd rejestru danych dotyczących użytkowania niniejszego wyrobu nie wskazywał na wcześniejsze występowanie podobnych problemów. Producent nie stwierdził wystąpienia wad produktu, a jako przyczynę wystąpienia niedrożności w opisywanym przypadku wskazał możliwość skręcenia cewnika podczas jego umieszczania lub użytkowania. [125]

8.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności na podstawie ChPL

Szereg ostrzeżeń i środków ostrożności odnosi się do lewodopy, a zatem również do preparatu Duodopa:

- Preparat Duodopa nie jest zalecany w leczeniu polekowych reakcji pozapiramidowych.
- Preparat Duodopa powinien być ostrożnie podawany pacjentom z ciężką chorobą sercowo-naczyniową lub płuc, astmą oskrzelową, chorobą nerek, wątroby lub endokrynną, lub z chorobą wrzodową bądź drgawkami w wywiadzie.
- U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, u których utrzymują się zaburzenia rytmu serca, pochodzące z węzła przedsionkowo-komorowego lub komorowe, podczas początkowego dostosowania dawki należy szczególnie dokładnie monitorować czynność serca.
- Wszystkich pacjentów należy dokładnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi i innych poważnych zaburzeń psychicznych; pacjenci z psychozą w wywiadzie lub aktualnie występującą powinni być leczeni ostrożnie.
- Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminowych, szczególnie antagonistów receptora D2, a pacjenci powinni być dokładnie obserwowani pod kątem utraty skuteczności działania przeciw PD lub nasilenia objawów PD.
- Pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania można leczyć preparatem Duodopa z zachowaniem ostrożności, pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a pacjent jest dokładnie monitorowany w kierunku zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego.
- Należy zachować ostrożność w przypadku podawania preparatu pacjentom przyjmującym inne leki mogące powodować niedociśnienie ortostatyczne.
- Lewodopa może wywoływać senność i epizody nagłej senności, dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych.
- Pacjentów należy dokładnie obserwować po nagłym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania lewodopy z karbidopą, gdyż po nagłym odstawieniu leków przeciw parkinsonizmowi obserwowano objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny, jak również rabdomiolizę wtórną do

złośliwego zespołu neuroleptycznego lub ciężkich dyskinez (rzadko). Nie zgłaszano występowania złośliwego zespołu neuroleptycznego ani rabdomiolizy w związku z podawaniem preparatu Duodopa.

- Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem Duodopa, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido i hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, a także kompulsywne lub napadowe objadanie się. W razie wystąpienia takich objawów zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia.
- U pacjentów z PD, w porównaniu do populacji ogólnej, występuje zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka, aczkolwiek nie wyjaśniono, czy zwiększone ryzyko było spowodowane PD czy innymi czynnikami, takimi jak leki stosowane w PD. Dlatego podczas stosowania produktu Duodopa zaleca się pacjentom i personelowi medycznemu regularną kontrolę w celu wykluczenia czerniaka. Najbardziej właściwe jest prowadzenie przez specjalistów (np. dermatologów) okresowych badań skóry.
- Jeśli konieczne jest zastosowanie ogólnego znieczulenia, leczenie preparatem Duodopa można kontynuować tak długo, jak długo pacjent może przyjmować płyny i leki doustne. Terapię można wznowić, jak tylko dozwolone będzie doustne przyjmowanie płynów.
- Dawka preparatu Duodopa może wymagać zmniejszenia w celu uniknięcia dyskinez wywołanych przez lewodopę.
- Podczas długookresowej terapii zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek.
- DuoDopa zawiera hydrazynę, która może być genotoksyczna i potencjalnie kancerogenna.
- Przeprowadzone w przeszłości zabiegi chirurgiczne w górnej części jamy brzusznej mogą powodować trudności w wyworzeniu gastrostomii lub jejunostomii.
- Do powikłań raportowanych podczas badań klinicznych i zgłaszanych po wprowadzeniu na rynek zalicza się: bezoar, czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, nadżerkę lub wrzód w miejscu założenia cewnika, krwotok jelitowy, niedokrwienie jelita, niedrożność mechaniczną jelit, perforację jelita, wgłobienie jelita, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, odmę otrzewnową oraz zakażenie rany pooperacyjnej. Bóle brzucha mogą być objawem wymienionych powikłań. Niektóre zdarzenia mogą mieć poważne konsekwencje, takie jak zabieg chirurgiczny i (lub) zgon. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wystąpienie któregokolwiek objawu związanego z powyższymi zdarzeniami.

- Obniżona zdolność do obsługiwanania urządzenia może prowadzić do powikłań, dlatego w przypadku takich pacjentów opiekun (np. pielęgniarka, pomocnik pielęgniarki lub bliski krewny) powinien pomagać choremu.
- Nagłe lub stopniowe nasilanie się spowolnienia ruchowego może wskazywać na niedrożność urządzenia i powinno być zbadane w celu ustalenia przyczyny. [50]

9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo lewodopy/karbidopy podawanej we wlewie dojelitowym w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona.

Zestawienie zidentyfikowanych opracowań wtórnych, wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac, przedstawiono poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Opracowanie	Cel	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Interwencje	N badań (ogółem/DD)	N pacjentów (ogółem/D D)	Główne wnioski
Clarke 2009 [126]	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej dostępnych opcji leczenia pacjentów z zaawansowanym PD i fluktuacjami ruchowymi, u których skojarzone leczenie dostępnymi lekami doustnymi nie przynosi zadowalających rezultatów lub nie jest skuteczne.	Zaawansowana PD z fluktuacjami ruchowymi i/lub dyskinezami, które nie są kontrolowane leczeniem doustnym lewodopą i agonistami dopaminy	PubMed, Cochrane Library Database, główne czasopisma medyczne i neurologiczne (marzec 2009)	DD, APO s.c. we wlewie ciągłym, DBS (GPi, STN), BSC	27/13 (w tym RCT: 6/3)	1405 / 239	Wyniki większości badań wskazują na istotną statystycznie poprawę w zakresie objawów ruchowych, aktywności dnia codziennego, proporcji czasu w okresie czuwania w stanie <i>on</i> i <i>off</i> , względem stanu wyjściowego, w przypadku każdej z rozpatrywanych metod leczenia (tj. APO s.c. we wlewie ciągłym, DBS i DD). Wyniki analizy są niewystarczające do pełnego wnioskowania o bezpieczeństwie każdej z metod oraz do wiarygodnego ich porównania w tym zakresie. Podkreślana jest konieczność prowadzenia dalszych badań klinicznych, ukierunkowanych w szczególności na ocenę bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia.
L'Espérance 2014 [127]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lewodopy/karbidopy podawanej we wlewie dojelitowym w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią PD	Zaawansowana PD reagująca na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie, uciążliwe fluktuacje ruchowe i hiperkinezy lub dyskinezy, a dostępne połączenia leków nie przynoszą zadowalających efektów	MEDLINE (PubMed), Embase, Center for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, bazy MAUDE i MedEffect, strony agencji HTA i towarzystw naukowych z różnych krajów (styczeń 2000 – wrzesień 2014)	DD, PLC, lewodopa/karbidopa o natychmiastowym uwalnianiu p.o.	38 (w tym RCT: 1)	942	Stosowanie DD w ciągłym wlewie jest korzystne, szczególnie w kontekście poprawy w zakresie fluktuacji ruchowych oraz jakości życia u pacjentów z zaawansowaną postacią PD. Niepewna jest jednak istotność kliniczna obserwowanej poprawy, długoterminowa kontrola objawów choroby i efektywność DD w porównaniu z innymi interwencjami. Istnieje ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, związanych z dojelitową drogą podania, które należy wziąć pod uwagę jeśli pacjent zdecyduje się na rozpoczęcie tej terapii.
Nyholm 2012 [128]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lewodopy/karbidopy podawanej we wlewie dojelitowym.	zaawansowana PD z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i uciążliwymi dyskinezami, zwykle niedostatecznie kontrolowanymi przez	MEDLINE (luty 2012)	DD, konwencjonalna terapia	23 (w tym RCT: 3)	373	W większości badań wykazano, że DD w porównaniu do konwencjonalnej terapii jest klinicznie efektywna w zakresie łagodzenia objawów i poprawy jakości życia u pacjentów z zaawansowaną postacią PD. Podstawowe kwestie dotyczące bezpieczeństwa skupiają się na systemie infuzji DD. Poprawa w tym zakresie znacząco zmniejszy ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Opracowanie	Cel	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Interwencje	N badań (ogółem/DD)	N pacjentów (ogółem/D)	Główne wnioski
		zoptymalizowaną terapię doustną					
Volkmann 2013 [129]	Ocena efektywności terapii infuzyjnych (APO, DD) i DBS w leczeniu pacjentów z zaawansowaną PD i z powikłaniami ruchowymi.	zaawansowana PD z powikłaniami ruchowymi niedostatecznie kontrolowana przez konwencjonalną farmakoterapię	MEDLINE, Embase (maj 2009)	DD, APO s.c., (powtarzane wstrzyknięcia lub w ciągłym wlewie), DBS (STN lub GPI)	81 (w tym RCT: 12/2)	4342 / 36	Stosowanie DD prowadziło do skrócenia czasu <i>off</i> w ciągu dnia oraz w nocy, wstępne dane sugerują silny, korzystny wpływ DD na dyskinezy; brak dowodów na wpływ wieku na obniżenie skuteczności DD, która jest tolerowana nawet przez starszych pacjentów z zaawansowaną PD i z deficytami poznawczymi. Brak dokładnych danych odnośnie do wpływu DD lub APO na funkcje poznawcze, w szczególności na ryzyko splątania związanego z leczeniem dopaminergicznym; dostępne dane dla DD nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie o jej bezpieczeństwie w zakresie powikłań neuropsychiatrycznych (takich jak wpływ na nastrój, stany lękowe, psychoza, splątanie lub odhamowanie), ale dane dotyczące stosowania <i>open label</i> sugerują, że jest bezpieczniejsza niż APO lub STN DBS. W przypadku APO i DD pogorszenie mowy jest mniej prawdopodobne niż przy STN-DBS, który może prowadzić do niewielkich ubytków mowy (ok. 10% pacjentów), które nie zawsze ulegały poprawie po zmianie parametrów stymulacji. APO i DD mogą mieć korzystny wpływ na zaburzenia chodu i równowagi związane z lewodopą lub problemy związane z dyskinezami, jednak istnieją na ten temat jedynie dowody słabej jakości.
Wirdefeldt 2016 [130]	Podsumowanie dotychczasowych dowodów naukowych, dotyczących lewodopy/karbidopy podawanej we wlewie dojelitowym	zaawansowana PD reagująca na lewodopę, niedostatecznie kontrolowana przez konwencjonalną farmakoterapię, u pacjentów z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami	PubMed, Embase (marzec 2016)	DD, lewodopa/karbidopa p.o., APO s.c., DBS	25 (w tym RCT: 3)	1376 / 1229	Stosowanie DD wiązało się ze skróceniem czasu <i>off</i> bez zwiększania uciążliwych dyskinez oraz poprawą jakości życia. Zdarzenia niepożądane były częste i zwykle związane z systemem infuzji dojelitowej; dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności terapii są ograniczone. Jakość dowodów na skuteczność lewodopy/karbidopy podawanej we wlewie dojelitowym w poprawie fluktuacji motorycznych jest umiarkowana, a jakość dowodów na poprawę objawów niemotorycznych jest bardzo niska. DD podawana we wlewie dojelitowym może być użyteczna u pacjentów z PD i ciężkimi fluktuacjami ruchowymi.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Preparat Duodopa (DD) jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z zaawansowaną postacią PD. W porównaniu ze zoptymalizowaną terapią standardową (BSC) prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia pacjentów oraz poprawy ich ogólnej kondycji fizycznej, wyrażonej wydłużeniem stanu *on* bez dyskinez i bez uciążliwych dyskinez przy jednoczesnej redukcji czasu spędzonego w stanie *off*. Jednocześnie nie zaobserwowano, ażeby stosowanie DD przyczyniało się do znamienego statystycznie wzrostu stopnia nasilenia dyskinez. Po podaniu pacjenci uzyskiwali istotną statystycznie poprawę w zakresie aktywności życia codziennego, jak również obserwowano u nich istotnie statystycznie większą poprawę w skali CGI-I. W przedłużonej fazie badania, trwającej 52 tyg., wykazano, iż efekty zdrowotne uzyskane w części randomizowanej badania utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji.

Zdarzenia niepożądane, w zdecydowanej większości, były związane z procedurą chirurgiczną lub urządzeniem i występowały z podobną częstością w obu grupach, co należy tłumaczyć podwójnym zaślepieniem, którego konsekwencją było zastosowanie placebo w ramieniu BSC podawanego analogicznie jak DD. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: ból brzucha, ból związany z procedurą, zakażenie rany, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia, nudności oraz bezsenność. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonej fazy badania są zgodne z wynikami uzyskanymi w fazie RCT.

11. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Nie zidentyfikowano badań oceniających DD względem BSC w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS. Wyniki analizy klinicznej oparto na badaniu RCT oceniającym DD względem BSC w populacji pacjentów z zaawansowaną postacią PD, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło zadowalających efektów. Obecność (lub brak) przeciwwskazań do DBS nie wpływa na odpowiedź pacjenta na leczenie DD, dlatego wnioski uzyskane w ramach tego badania odnoszą się w równym stopniu do populacji łącznej, jak i do pacjentów z przeciwwskazaniami.
2. Kryteria włączenia w badaniu nie pokrywają się w pełni z kryteriami włączenia do programu lekowego:
 - a. w odniesieniu do definicji zaawansowanej postaci PD, która w programie lekowym została zdefiniowana jako obecność stanów *off* i/lub stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami trwającymi co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta. Jednakże, biorąc pod uwagę charakterystykę wyjściową pacjentów w badaniu Olanow 2014, w którym średni czas trwania stanów *off* wynosił 6,6 godz. a średni czas trwania stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami trwał 1,1 godz., można przyjąć, że populacja w badaniu jest zbliżona do populacji zdefiniowanej na potrzeby wniosku refundacyjnego.
 - b. w odniesieniu do definicji wyczerpania możliwości zoptymalizowanej terapii BSC, które w programie lekowym zostało zdefiniowane jako nieskuteczna terapia dwoma doustnymi preparatami o odmiennym mechanizmie działania, podczas gdy w badaniu pacjenci byli leczeni wcześniej doustnymi preparatami lewodopy-karbidopy i inhibitorami enzymu COMT lub MAO-B. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż inhibitory COMT nie są opcją finansowaną w Polsce przez płatnika publicznego, stąd populacja refundacyjna będzie nieznacznie różna od populacji badanej. Opisane różnice nie wpływają jednak na wnioskowanie, gdyż zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej skuteczność poszczególnych elementów BSC nie jest uszeregowana, dowolne jest także łączenie preparatów, tak aby u pacjenta uzyskać jak najbardziej stabilną poprawę.
 - c. w odniesieniu do zdefiniowania stanu ciężkości depresji i nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych oraz otępienia, które w programie lekowym, w przypadku ciężkich zaburzeń zostały wskazane jako kryteria uniemożliwiające włączenie leczenia. Jednakże, biorąc pod uwagę kryteria wykluczenia z badania tj. wykluczano pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotne zaburzenia medyczne, psychiczne lub laboratoryjne można przyjąć, iż pacjentów tych nie uwzględniono w badaniu, mimo braku szczegółowego zapisu.

-
-
3. Badanie RCT przeprowadzono w krótkim horyzoncie czasowym (12 tyg.). Jednakże, dostępne są również wyniki z przedłużonej, nierandomizowanej fazy badania, trwającej 52 tyg.

12. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu lewodopy i karbidopy (DD) w postaci żelu dojelitowego (system Duodopa) w leczeniu zaburzeń motorycznych u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona (PD), u których dotychczasowe zoptymalizowane leczenie nie przynosi zadowalających efektów oraz występują przeciwwskazania do DBS. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną uprzednio analizę problemu decyzyjnego, która wykazała, że w docelowej populacji komparatorem będzie zoptymalizowana doustna terapia standardowa (BSC).

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi AOTMiT. [49] Wykorzystane dane w analizie głównej pochodzą z randomizowanej próby klinicznej, a więc z najwyższego poziomu klasyfikacji badań pierwotnych (typ IIA wg AOTM). W wyniku przeszukania zidentyfikowano jedno badanie RCT (Olanow 2014) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DD względem BSC w populacji pacjentów z zaawansowaną postacią PD, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło zadowalających efektów. Zidentyfikowana praca charakteryzowała się bardzo wysoką jakością metodologiczną (5/5 pkt w skali Jadad) i obejmowała okres interwencji wynoszący 12 tyg. Zastosowano podwójne zaślepienie, co w przypadku oceny punktów końcowych o charakterze subiektywnym znacznie zwiększa wiarygodność wnioskowania. Badanie przeprowadzono na stosunkowo niewielkiej próbie (łącznie 71 pacjentów), co wynika z faktu, iż DD jest produktem sierocym, a rzeczywista populacja docelowa jest szacowana na poziomie 2,4/10 000 mieszkańców Unii Europejskiej. [131] Okres interwencji w badaniu wynosił 12 tyg., co może stanowić czynnik obniżający wiarygodność w aspekcie oceny skuteczności terapii i profilu bezpieczeństwa. Dostępne są również wyniki z przedłużonej fazy badania RCT, trwającej 52 tyg., w której wszyscy pacjenci stosowali DD. Dodatkowo przedstawiono także wyniki dwóch niewielkich badań RCT prowadzonych w układzie grup naprzemiennych w bardzo krótkim horyzoncie czasowym (3 tyg.). Należy także zauważyć, iż ocenianą interwencję podawano przez zgłębnik nosowo-dwunastniczy, stąd badania te odpowiadają wyłącznie fazie indukcji leczenia DD, w której dostosowuje się dawkowanie. Badania te z racji ograniczeń stanowiły wyłącznie uzupełnienie głównej analizy.

Populacja docelowa w badaniu włączonym do zasadniczej analizy klinicznej nieco odbiega od populacji refundacyjnej, głównie w odniesieniu do definicji zaawansowanej postaci PD, którą w programie lekowym określono jako obecność stanów *off* i/lub stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami trwającymi co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta, podczas gdy do badania kwalifikowano chorych z zaawansowaną postacią PD, powikłaną stanami *off* (łącznie czas trwania stanów *off* co najmniej 3 godz. w ciągu dnia). Jednakże charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Olanow 2014, wskazuje, że populacja w badaniu jest zbliżona do populacji z wniosku

refundacyjnego, gdyż średni czas trwania stanów *off* wynosił 6,6 godz. a średni czas trwania stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami wynosił 1,1 godz. Ponadto do badania Olanow 2014 kwalifikowano pacjentów, niezależnie od występowania przeciwwskazań do przeprowadzenia DBS, podczas gdy zgodnie z programem lekowym terapia DD byłaby refundowana wyłącznie u pacjentów z przeciwwskazaniami do DBS. Obecność (lub brak) przeciwwskazań do DBS nie wpływa na odpowiedź pacjenta na leczenie DD, dlatego wnioski uzyskane w ramach tego badania odnoszą się w równym stopniu do populacji łącznej, jak i do pacjentów z przeciwwskazaniami.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że stosowanie DD zamiast BSC prowadzi do osiągnięcia znamiennej statystycznie poprawy w zakresie istotnych z perspektywy pacjenta punktów końcowych, takich jak: jakość życia, występowanie komplikacji późnego okresu choroby (m.in. redukcja czasu spędzonego w stanie *off*, wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez dyskinez/uciążliwych dyskinez), niezależność w aspekcie wykonywania codziennych czynności. Korzyści ze stosowania DD dotyczyły ogółu leczonych pacjentów bez względu na takie czynniki jak: wiek (<65 vs ≥65 r.ż.), czas trwania choroby (<10 vs ≥10 lat), nasilenie choroby (czas spędzony w stanie *off* na początku badania (< mediany vs ≥ mediany), liczby przyjmowanych leków (≤2 vs ≥3), stosowania agonistów dopaminy (tak vs nie), jak również dobowej dawki lewodopy (<1250 vs ≥1250 mg). [132] Wyniki pochodzące z przedłużonej fazy badania Olanow 2014 potwierdzają, iż skuteczność DD obserwowana w ciągu 12-tygodniowej fazy randomizowanej badania utrzymywała się również w dłuższym okresie obserwacji.

Prace oceniające skuteczność DD w warunkach codziennej praktyki klinicznej również potwierdzają skuteczność ocenianej metody. W dużym obserwacyjnym badaniu Fernandez 2014, oceniającym długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo DD w leczeniu 354 pacjentów z zaawansowaną postacią PD, u których występowały ciężkie fluktuacje ruchowe (≥3 godz. w stanie *off* w ciągu dnia), w 52 tyg. horyzoncie czasowym raportowano istotną statystycznie redukcję czasu spędzonego w stanie *off* z jednoczesnym wydłużeniem czasu w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez. Poprawa parametrów w zakresie tych najistotniejszych punktów końcowych pozwoliła tym samym na znamienne polepszenie jakości życia pacjentów. [133] Można domniemywać, iż zbliżone wyniki obserwowane będą wśród pacjentów wnioskowanej populacji refundacyjnej. Charakterystyka populacji badanej w pracy Fernandez 2014 wskazuje na nieco większe obciążenie wyjściowe chorobą w stosunku do populacji z badania Olanow 2014 (RCT) i tym samym może lepiej oddawać wyjściową charakterystykę polskich pacjentów kierowanych w przyszłości do programu lekowego. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż istotne klinicznie punkty końcowe tj. spadek liczby godzin spędzanych w stanie *off* oraz wzrost liczby godzin spędzanych w fazie *on* bez uciążliwych dyskinez w ciągu dnia w obu badaniach jest zbliżony i podejście to nie faworyzuje przedmiotowej interwencji. Wyniki badania Fernandez 2014 posłużyły w konsekwencji jako dane do zasilenia modelu ekonomicznego w dalszych częściach analiz HTA.

Wykazana w badaniu randomizowanym, oraz potwierdzona w warunkach rzeczywistych, skuteczność terapii DD tłumaczona jest faktem zapewnienia ciągłej stymulacji dopaminergicznej poprzez

zastosowanie innowacyjnej formy podania leku, jakim jest podanie dojelitowe w postaci żelu z indywidualnie dostosowanymi dawkami. Zapewnia to uzyskanie stałych wartości stężenia leku we krwi, w granicach indywidualnego okna terapeutycznego. Osiągnięcie takiego efektu nie jest możliwe podczas podania doustnego leków przeciwparkinsonowskich. Dodatkowo podanie dojelitowe pozwala na zniwelowanie wpływu zaburzeń opróżniania żołądka, a tym samym wchłaniania leku, które jest obserwowane u pacjentów z chorobą Parkinsona. [51, 134]

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że ryzyko wystąpienia zdarzeń w grupie DD i BSC jest porównywalne. Aczkolwiek ze względu na małą liczebność próby porównanie DD względem BSC odnośnie do profilu bezpieczeństwa może nie mieć odpowiedniej mocy statystycznej. Należy zwrócić uwagę na fakt, że składnikiem aktywnym preparatu Duodopa jest lewodopa (i karbidopa), która stanowi również podstawowy preparat stosowany w ramach BSC i jest lekiem obecnym w praktyce klinicznej od wielu lat. Elementem różnicującym jest forma podania leku i ta niesie ze sobą ryzyko wystąpienia powikłań związanych ze sposobem podania leku i samym urządzeniem, takich jak: ból, przemieszczenie czy niedrożność drenu dojelitowego oraz infekcja związana z gastrostomią. Ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań terapia za pomocą DD wymaga ścisłego monitorowania, wyspecjalizowanego personelu jak również odpowiedniego sprzętu, w związku z czym powinna być prowadzona wyłącznie w ośrodkach posiadających odpowiednie kwalifikacje.

Aktualnie jedyną dostępną w Polsce opcją terapeutyczną dla pacjentów w zaawansowanym stadium PD, u których występują przeciwwskazania do przeprowadzenia DBS, jest kontynuacja leczenia standardowego, która nie przynosi pożądaných efektów. Tym samym refundacja systemu Duodopa pozwoli zaspokoić do tej pory niezaspokojone potrzeby terapeutyczne (*unmet medical needs*).

13. BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2015.
2. (2006) Wytyczne NICE. Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care. CG 35. Dostęp: https://www.ipts.org.il/_Uploads/dbsAttachedFiles/parkinsons.pdf.
3. Volkmann J. (2008) The Therapeutic Place of Duodopa – Choosing the Right Therapy for Individual Patients. *European Neurological Review* 3(2):29–32.
4. Rudzińska M, Gatkowska I, Mirek A. (2007) Poradnik Choroba Parkinsona Leczenie Farmakologiczne i Rehabilitacja. MSD.
5. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. (2014) The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 29(13):1583–1590.
6. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. (2009) Parkinson's disease. *Lancet* 373(9680):2055–2066.
7. Davie CA. (2008) A review of Parkinson's disease. *Br. Med. Bull.* 86:109–127.
8. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. (2005) Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15(4):473–490.
9. (2006) GUS. STAN ZDROWIA LUDNOŚCI POLSKI W 2004 R. GUS Dostęp: http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf.
10. Siuda J, Boczarzaska-Jedynak E, Krzystanek E, Świat M, Skrzypek M, Opala G. Rozpowszechnienie wybranych chorób neurologicznych w wieku podeszłym. *PolSenior* 137–154.
11. Analiza weryfikacyjna dla preparatu Hitoff. AOTMIT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/158/AWA/158_AWA_OT-4350-30-2015_Hitoff_22.01.2015.pdf.
12. Budzianowska A, Honczarenko K. Assessment of rest tremor in Parkinson's disease. *Neurol. Neuroch. Pol.* 42(1):12–21.
13. Papapetropoulos S, Mash DC. (2007) Motor fluctuations and dyskinesias in advanced/end stage Parkinson's disease: a study from a population of brain donors. *Journal of Neural Transmission* 114(3):341–345.
14. Abboud H, Mehanna R, Machado A, Ahmed A, Gostkowski M, Cooper S, Itin I, Sweeney P, Pandya M, Kubu C, Floden D, Ford PJ, Fernandez HH. (2014) Comprehensive, Multidisciplinary Deep Brain Stimulation Screening for Parkinson Patients: No Room for "Short Cuts". *Mov Disord Clin Pract* 1(4):336–341.
15. Bogucki A, Sławek J, Boczarzaska-Jedynak M. (2014) Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 10(1):15–22.
16. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. (2012) Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 72(6):893–901.
17. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, Brice A, Aasly J, Zabetian CP, Goldwurm S, Ferreira JJ, Tolosa E, Kay DM, Klein C, Williams DR, i in. (2008) Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 7(7):583–590.
18. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME, Nussbaum RL, McInerney-Leo A, Sidransky E. (2004) Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J. Med. Genet.* 41(12):937–940.
19. (2005) Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. Dostęp: <http://www.phmd.pl/fulltxhtml.php?ICID=259629> (30.5.2016).
20. Sławek J. (2008) Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 4(3):119–124.
21. Hoehn MM, Yahr MD. (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17(5):427–442.
22. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L, Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov. Disord.* 19(9):1020–1028.
23. Zhao YJ, Wee HL, Chan Y-H, Seah SH, Au WL, Lau PN, Pica EC, Li SC, Luo N, Tan LCS. (2010) Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Mov. Disord.* 25(6):710–716.

24. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. (2013) Wytyczne AAFP. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician* 87(4):267–273.
25. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, i in. (2013) Wytyczne. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 20(1):16–34.
26. (2012) Wytyczne. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 39(4):Supl. 4.
27. (2010) Wytyczne SIGN. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. 113. Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf>.
28. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68). Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/68/akt.pdf.
29. BIL - Leki w Polsce - Szukaj leku. Dostęp: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (23.12.2015).
30. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712016dsoz,6514.html>.
31. Rekomendacja nr 64/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Duodopa. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/046/REK/RP_64_2012_Duodopa.pdf.
32. (2014) Rekomendacja nr 258/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego APO-go PEN. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/233/REK/RP_258_2014_apo-go_pen.pdf.
33. (2014) Rekomendacja nr 259/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego APO-go PFS, apomorphini hydrochloridum, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułko-strzykawkę, we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/233/REK/RP_259_2014_apo-go_pfs.pdf.
34. (2013) Rekomendacja nr 108/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny produktu leczniczego Dacepton. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/145/REK/RP_108_2013_dacepton.pdf.
35. (2012) Rekomendacja nr 42/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Neupro. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/047/REK/RP_42_2012_Neupro.pdf.
36. (2009) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 15/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania rotygotyny (Neupro®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_15_05_2009_rotygotyna_Neupro.pdf.
37. (2010) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 69/21/2010 z dnia 4 października 2010 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tasmar® (tolkapon) w leczeniu choroby Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/Stanowisko_RK_AOTM_69_21_2010_tolcapon_Tasmar.pdf.
38. (2010) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/13/2010 z dnia 21 czerwca 2010 r. w sprawie zasadności finansowania preparatu złożonego go levodopum, carbidopum, entacaponum (Stalevo®) w chorobach Parkinsona, w ramach wykazu leków refundowanych. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/Stanowisko_RK_AOTM_45_13_2010_Stalevo.pdf.
39. (2009) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 17/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania entakaponu (Comtess®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/stanowisko_rk_aotm_17_05_2009_entakapon_Comtess.pdf.
40. (2009) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 16/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania rasagiliny (Azilect®) w leczeniu zespołu i choroby Parkinsona. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/stanowisko_rk_aotm_16_05_2009_rasagilina_Azilect.pdf.
41. (2016) Rekomendacja nr 9/2016 z dnia 5 lutego 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hitoff. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/158/REK/RP_9_2016_Hitoff.pdf.
42. (2009) Rekomendacja CADTH. DuoDopa. Dostęp: https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Duodopa_July_24_2009.pdf.
43. (2006) Rekomendacja HAS. DuoDopa. Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/duodopa.pdf>.

44. (2007) Rekomendacja HAS. DuoDopa. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4717_duodopa_.pdf.
45. (2013) Rekomendacja HAS. Duodopa. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/duodopa_reeval_pop_cible_avis2_ct12680.pdf.
46. (2010) Rekomendacja PBAC. DuoDopa. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-11/positive-recommendations>.
47. (2006) Rekomendacja SMC. Duodopa (316/06). 2006. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/co-careldopa_intestinal_gel_Duodopa_316_06.pdf.
48. (2015) Rekomendacja SMC. Duodopa (316/06). 2015. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/co-careldopa_Duodopa_Resubmission_FINAL_Nov_2015_for_website.pdf.
49. AOTM. (2009) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
50. (2016) ChPL. Lewodopa z karbidopą żel dojelitowy (Duodopa).
51. Sławek J, Bogucki A. Dojelitowa postać lewodopy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona. *Neurol. Neuroch. Pol.* 2010 44(4):396–403.
52. EMA. Public summary of opinion on orphan designation. Levodopa/carbidopa (gastroenteral use) for the treatment of advanced idiopathic Parkinson's disease with severe motor fluctuations and not responding to oral treatment. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006499.pdf.
53. Community list of not active orphan medicinal products. Levodopa and Carbidopa. Dostęp: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o035.htm>.
54. Dopamar Mite - charakterystyka produktu leczniczego. Sandoz GmbH Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19906>.
55. Dopamar - Charakterystyka produktu leczniczego. Sandoz GmbH Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19900>.
56. Levodopa + Carbidopa Mylan - charakterystyka produktu leczniczego. Mylan S.A.S Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29303>.
57. Nakom mite - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Nakom_mite_tab_100.pdf.
58. Nakom - Charakterystyka produktu leczniczego. Sandoz GmbH Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4526>.
59. SINEMET CR 200/50 - Charakterystyka produktu leczniczego. MSD Polska Sp. z o.o. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6112>.
60. Numient - charakterystyka produktu leczniczego. Impax Laboratories (Netherlands) B.V. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002611/WC500197003.pdf.
61. Madopar- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Roche Polska Sp. z o.o. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4037>.
62. Madopar HBS - Charakterystyka produktu leczniczego. Roche Polska Sp. z o.o. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Madopar_kapsitabl_siedemdawek.pdf.
63. Pronoran - Charakterystyka produktu leczniczego. Les Laboratoires Servier Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9877>.
64. Mirapexin - Charakterystyka produktu leczniczego. Boehringer Ingelheim International GmbH Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000134/WC500029252.pdf.
65. Oprymea - Charakterystyka produktu leczniczego. KRKA, d.d., Novo mesto, Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000941/WC500046573.pdf#page=2&zoom=auto,-15,769.
66. Hitoff - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Adamed Sp. z o.o. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23269>.
67. Pramipexole Accord - Charakterystyka produktu leczniczego. Accord Healthcare Limited Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002291/WC500116758.pdf.
68. Pramipexole Aurobido - Charakterystyka produktu leczniczego. Accord Healthcare Limited Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002291/WC500116758.pdf.

69. Pramipexole Teva - Charakterystyka produktu leczniczego. Teva B.V. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000940/WC500041128.pdf.
70. Sifrol - Charakterystyka produktu leczniczego. Boehringer Ingelheim International GmbH Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000133/WC500049954.pdf.
71. Aparxon PR - Charakterystyka produktu leczniczego. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24780>.
72. ApoRopin - Charakterystyka produktu leczniczego. Apotex Europe B.V. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28209>.
73. Aropilo - Charakterystyka produktu leczniczego. Vipham S.A. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21650>.
74. Aropilo SR - Charakterystyka produktu leczniczego. Vipham S.A. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28293>.
75. Ceurolex SR - Charakterystyka produktu leczniczego. Orion Corporation Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29556>.
76. Nironovo SR - Charakterystyka produktu leczniczego. Adamed Sp. z o.o. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28174>.
77. Parsonil - charakterystyka produktu leczniczego. Biofarm Sp. z o.o. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30804>.
78. Polpix SR - Charakterystyka produktu leczniczego. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28153>.
79. Raponer - Charakterystyka produktu leczniczego. Actavis Group PTC ehf. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28106>.
80. Repirol SR - Charakterystyka produktu leczniczego. PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28095>.
81. Requip - Charakterystyka produktu leczniczego. GlaxoSmithKline Export Ltd Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13096>.
82. Requip-Modutab - Charakterystyka produktu leczniczego. GlaxoSmithKline Export Ltd Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19316>.
83. Rolpryna SR. Krka, d.d., Novo mesto Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24410>.
84. Ropinirole Aurobindo - Charakterystyka produktu leczniczego. Aurobindo Pharma (Malta) Limited Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29246>.
85. Ropodrin - Charakterystyka produktu leczniczego. Egis Pharmaceuticals PLC Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27623>.
86. Valzorol - Charakterystyka produktu leczniczego. Adamed Sp. z o.o. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28306>.
87. ChPL rotygotyna (Neupro). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000626/WC500026397.pdf.
88. Bromegon - Charakterystyka produktu leczniczego. Sandoz GmbH Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1159>.
89. Parlodel - Charakterystyka produktu leczniczego. MEDA Aktiebolag Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5168>.
90. ChPL bromokryptyna (Bromocorn). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=204>.
91. Ralago - Charakterystyka produktu leczniczego. Krka, d.d., Novo mesto Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33905>.
92. ChPL Rasagilina (Azilect). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000574/WC500030048.pdf.
93. ChPL Rasagilina (Gasliny). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33903>.
94. ChPL Rasagilina (Rasagiline Accord). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33970>.
95. ChPL Rasagilina (Rasagiline Egis). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33969>.

96. ChPL Rasagilina (Rasagiline Mylan). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004064/WC500205500.pdf.
97. ChPL Rasagilina (Rasagiline ratiopharm). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003957/WC500194274.pdf.
98. Selgres - Charakterystyka produktu leczniczego. PharmaSwiss Česká republika s.r.o. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Selgres_ChPL_clean.pdf.
99. ChPL Selegilina (Segan). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20190>.
100. Corbilta - Charakterystyka produktu leczniczego. Orion Corporation Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002785/WC500156528.pdf.
101. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion - Charakterystyka produktu leczniczego. Orion Corporation Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002441/WC500113070.pdf.
102. Stalevo - streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. European Medicine Agency Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000511/WC500057482.pdf.
103. Tadoglen - charakterystyka Produktu Leczniczego. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33670>.
104. Comtan - Charakterystyka produktu leczniczego. Novartis Europharm Limited Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8716>.
105. Comtess - charakterystyka produktu leczniczego. Orion Corporation Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000170/WC500033374.pdf.
106. Entacapone Teva - Charakterystyka produktu leczniczego. Teva Pharma B.V. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002075/WC500102608.pdf.
107. Entacapone Orion - Charakterystyka produktu leczniczego. Orion Corporation Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002440/WC500111101.pdf.
108. Szczegóły produktu leczniczego Levodopum, carbidopum, entacaponum (Padovel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33371>.
109. Akineton - Charakterystyka produktu leczniczego. Desma GmbH Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10266>.
110. ChPL Biperiden (Akineton SR). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10266>.
111. Viregyt-K - Charakterystyka produktu leczniczego. Egis Pharmaceuticals PLC.
112. Olanow CW, Kieburz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanagunas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A, i in. (2014) Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 13(2):141–149.
113. NCT00357994. Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Subjects. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00357994> (25.5.2016).
114. NCT00660387. Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Subjects. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00660387> (25.5.2016).
115. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Subjects Receiving Optimized Treatments with Parkinson Medicinal Products Who Continue to Experience Persistent Motor Fluctuations. Levodopa - Carbidopa Intestinal Gel S187-3-001/S187-3-002 Summary of Report Results R&D/11/995. Dostęp: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4032205-2-1-2814CE-20130909134447.pdf> (25.5.2016).
116. Slevin JT, Fernandez HH, Zadikoff C, Hall C, Eaton S, Dubow J, Chatamra K, Benesh J. (2015) Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. *J Parkinsons Dis* 5(1):165–174.
117. NCT00360568. Safety/Efficacy Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Parkinson's Subjects. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00360568?term=00360568&rank=1§=X01256#all> (27.5.2016).

118. Fernandez H, Krueger R, Slevin J, Hall C, Eaton S, Dubow J, Chatamra K, Benesh J. (2014) Long-Term Safety and Maintenance of Efficacy From an Open-Label Extension of the Double-Blind Pivotal Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (LCIG) in Advanced Parkinson's Disease Patients (P7.081). *Neurology* 82(10 Supplement P7.081):
119. Synopsis. Open-Label, 12-Month Safety and Efficacy Study of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Parkinson's Disease Subjects. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel S187-3- 003 Clinical Study Report - Final R&D/13/080. Dostęp: https://www.abbvie.com/content/dam/abbviecorp/us/desktop/research/clinical-trials-data-and-information-sharing/synopses/levodopa-carbidopa_S187.3.003.pdf (25.5.2016).
120. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, Aquilonius S-M. (2003) Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 26(3):156–163.
121. Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius S-M, Askmark H. (2005) Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 64(2):216–223.
122. Isacson D, Bingefors K, Kristiansen IS, Nyholm D. (2008) Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: effects of duodenal levodopa infusion. *Acta Neurol. Scand.* 118(6):379–386.
123. (2011) MAUDE Adverse Event Report: Smiths Medical MD (formerly Deltec, INC) CADD-Legacy duodopa ambulatory infusion pump FRN – ambulatory infusion pump. Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/detail.cfm?mdrfoi__id=2371437 (2.6.2016).
124. (2011) MAUDE Adverse Event Report: Boston Scientific – Spencer Endovive initial placement PEG Kit, direct PEJ kit, and PEG safety kit tubes, gastrointestinal (and accessories). Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/detail.cfm?mdrfoi__id=2044369 (2.6.2016).
125. (2009) MAUDE Adverse Event Report: Boston Scientific - Spencer Endovive two port TTP jejunal feeding tube kit tubes, gastrointestinal (and accessories). Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/detail.cfm?mdrfoi__id=1580385 (2.6.2016).
126. Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. (2009) Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15(10):728–741.
127. L'Espérance S, Asselin G, Coulombe M, Rhainds M. (2014) Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHU de Québec (UETMIS-CHU de Québec). Evaluation of the Continuous Administration of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel for the Treatment of Advanced Parkinson's Disease – Assessment report. Dostęp: http://www.chuq.qc.ca/NR/rdonlyres/409DE7A2-E899-467A-AA00-4D0A746D9D26/0/DUODOPA_UETMISDEC2014_ENGTRANSLATION.pdf (28.1.2016).
128. Nyholm D. (2012) Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18(8):916–929.
129. Volkman J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RMA, Deuschl G, Eggert K, Houeto J-L, Kulisevsky J, Nyholm D, Odin P, Østergaard K, Poewe W, Pollak P, i in. (2013) Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J. Neurol.* 260(11):2701–2714.
130. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. (2016) Levodopa–Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Drugs* 30(5):381–404.
131. Public summary of opinion on orphan designation Levodopa/carbidopa (gastroenteral use) for the treatment of advanced idiopathic Parkinson's disease with severe motor fluctuations and not responding to oral treatment. (EU/3/01/035). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006499.pdf.
132. Standaert D, Slevin J, Espay A, Boyd J, Fernandez H, Pritchett Y, Zhang W, Chatamra K, Widnell K, Benesh J. (2013) Efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Subgroup analyses. *Mov Disord* (28):S143–S144.
133. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VSC, Klostermann F, Lew MF, Odin P, Steiger M, Yakupov EZ, Chouinard S, Suchowersky O, Dubow J, Hall CM, Chatamra K, i in. (2015) Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov. Disord.* 30(4):500–509.
134. Fernandez HH, Odin P. (2011) Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin* 27(5):907–919.
135. Brod L, Aldred J, Nutt J. (2012) Are high doses of carbidopa a concern? A randomized, clinical trial in Parkinson's disease. *Mov Disord* 27(6):750–753.
136. Chen C, Cowles VE, Sweeney M, Stolyarov ID, Illarionov SN. (2012) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of gastroretentive delivery of levodopa/carbidopa in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 35(2):67–72.

137. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG, Langston JW. (1993) Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with «on-off» fluctuations. *Neurology* 43(9):1698–1703.
138. Lew MF, Slevin JT, Krüger R, Martínez Castrillo JC, Chatamra K, Dubow JS, Robieson WZ, Benesh JA, Fung VSC. (2015) Initiation and dose optimization for levodopa-carbidopa intestinal gel: Insights from phase 3 clinical trials. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21(7):742–748.
139. Nutt J, Aldred J, Brod L. (2012) Does the dose of carbidopa matter? A randomized clinical trial in parkinson's disease. *Neurology* 78(1):.
140. Nyholm D, Constantinescu R, Holmberg B, Dizdar N, Askmark H. (2009) Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations. *Acta Neurol Scand* 119(5):345–348.
141. Nyholm D, Johansson A, Lennernäs H, Askmark H. (2012) Levodopa infusion combined with entacapone or tolcapone in Parkinson disease: a pilot trial. *Eur. J. Neurol.* 19(6):820–826.
142. Reddy P, Martinez-Martin P, Antonini A, Calandrella D, Pilleri M, Odin P, Martin A, Henriksen T, Rizos A, Katzenschlager R, Bryndum N, Glad A, Timmermann L, Salimi Dafsari H, Ebersbach G, i in. (2012) A multicentre European comparative survey of motor and non motor effects of subcutaneous apomorphine infusion and intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* (27):S49.
143. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furnston A, Deane K, van Hilten JJ, Wheatley K, Gray R. (2011) Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26(4):587–598.
144. Lang A, Chouinard S, Zadikoff C, Robieson W, Dubow J, Chatamra K, Benesh J. (2014) Safety analyses from open-label clinical trials of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced parkinson's disease: Events not related to device or procedure. *Neurology* 82(10):Supplement P7.083.
145. Rodriguez R, Schmulewitz N, Hall C, Eaton S, Dubow J, Benesh J. (2014) Long-term safety from phase 3 trials of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* (29):S263.
146. Rodriguez R, Schmulewitz N, Stein D, Robieson W, Hall C, Eaton S, Chatamra K, Benesh J, Espay A. (2015) Updated long-term safety from ongoing phase 3 trials of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* (30):S116.
147. Antonini A, Chatamra K, Robieson W, Pritchett Y, Widnell K, Benesh J, Lenz R. (2012) Randomized, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Efficacy analyses by subgroups. *Eur J Neurol* (19):291.
148. Antonini A, Fung V, Boyd J, Slevin J, Hall C, Widnell K, Chatamra K, Benesh J. (2013) Changes in „On” time with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease patients with troublesome dyskinesia. *Mov Disord* (28):S144.
149. Antonini A, Fung V, Boyd J, Slevin J, Hall C, Widnell K, Chatamra K, Benesh J. (2013) Changes in „On” time with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion in advanced parkinson's disease patients with troublesome dyskinesia. *Ann Neurol* (74):S45.
150. Antonini A, Chatamra K, Robieson W, Pritchett Y, Widnell K, Benesh J, Lenz R. (2013) Randomized, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced parkinson's disease: Efficacy analyses by subgroups. *Neurology* 80(1):Supplement S23.003.
151. Antonini A, Fung V, Boyd J, Slevin J, Hall C, Dubow J, Chatamra K, Benesh J. (2013) Changes in troublesome dyskinesia and its relationship with dose in advanced Parkinson's disease patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion. *J Parkinson's Dis* (3):123.
152. Antonini A, Fung VSC, Boyd JT, Slevin JT, Hall C, Chatamra K, Eaton S, Benesh JA. (2014) Changes in troublesome dyskinesia and its relationship with dose in advanced parkinson's disease patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion. *Neurology* 82(10):Supplement P7.071.
153. Antonini A, Bacci ED, Sail K, Jalundhwala YJ, Kandukuri PL, Marshall T, Chatamra K, Wiklund I, Revicki D. (2016) Determination of minimal important difference thresholds for Parkinson's disease questionnaire-39 in advanced Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders* 22:e95–e96.
154. Antonini A, Fung VSC, Boyd JT, Slevin JT, Hall C, Chatamra K, Eaton S, Benesh JA. (2016) Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 31(4):530–537.
155. Antonini A, Bacci ED, Sail K, Jalundhwala YJ, Kandukuri PL, Marshall T, Chatamra K, Wiklund I, Revicki D. (2016) Determination of minimal important difference thresholds for Parkinson's disease Questionnaire-39 in advanced Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders* 22:e18–e19.
156. Boyd J, Fernandez H, Slevin J, Espay A, Standaert D, Pritchett Y, Zhang W, Chatamra K, Widnell K, Benesh J. (2013) Efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel compared to oral levodopa-carbidopa in advanced Parkinson's disease: Sensitivity and responder analyses. *Mov Disord* (28):S143.

157. Colin O, Benatru I, Ouerdani A, Lafay-Chebassier C, Houeto J. (2015) Does continuous delivery of levodopa-carbidopa intestinal gel really improve levodopa induced dyskinesia in severe Parkinson's Disease patients? *Fundam Clin Pharmacol* (29):14.
158. Epstein M, Johnson D, Hawes R, Vanagunas A, Schmulewitz N, Zadikoff C, Gossen R, Robieson W, Eaton S, Dubow J, Chatamra K, Benesh J. (2013) PEG-J administration of therapeutic agents for neurological disorders: Levodopa-carbidopa intestinal gel for advanced parkinson's disease. *Am J Gastroenterol* (108):S96–S97.
159. Guthikonda LN, Lyons KE, Pahwa R. (2014) Continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease. *J Comp Eff Res* 3(4):331–333.
160. Katzenschlager R, Poewe W. (2014) Intestinal levodopa infusion in PD - the first randomized trial. *Nat Rev Neurol* 10(3):128–129.
161. Kieburtz K, Antonini A, Olanow C, Fernandez H, Espay A, Standaert D, Hass S, Widnell W, Robieson W, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J. (2012) Randomized, phase 3, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Functional and quality-of-life outcomes. *Mov Disord* (27):S124.
162. Kieburtz K, Antonini A, Olanow C, Fernandez H, Espay A, Standaert D, Hass S, Widnell W, Robieson W, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J. (2012) Randomized, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Functional and quality-of-life outcomes. *Ann Neurol* (72):S99.
163. Lew M, Fung V, Robieson W, Dubow J, Chatamra K, Benesh J. (2014) Levodopa-carbidopa intestinal gel titration with and without a nasojejunal titration period in advanced Parkinson's disease patients. *Mov Disord* (29):S248.
164. Lew M, Fung V, Robieson W, Dubow J, Chatamra K, Benesh J. (2014) Levodopa-carbidopa intestinal gel titration with and without a nasojejunal titration period in advanced parkinson's disease patients. *Ann Neurol* (76):S43.
165. Olanow C, Chatamra K, Benesh W, Pritchett Y, Lenz R. (2011) Design of a randomized, double-blind, double-dummy, placebo- controlled study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients currently receiving optimized treatment for advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* (26):S137.
166. Olanow C, Antonini A, Kieburtz K, Fernandez H, Espay A, Standaert D, Vanagunas A, Widnell K, Freeman S, Robieson W, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh W, Lenz R. (2012) Randomized, double-blind, double-dummy study of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety. *Ann Neurol* (72):S102.
167. Olanow C, Antonini A, Kieburtz K, Fernandez H, Espay A, Standaert D, Vanagunas A, Widnell K, Freeman S, Robieson W, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh W, Lenz R. (2012) Randomized, double-blind, double-dummy study of continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety. *Mov Disord* (27):S131–S132.
168. Olanow C, Antonini A, Kieburtz K, Fernandez H, Espay A, Standaert D, Vanagunas A, Widnell K, Freeman S, Robieson W, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh W, Lenz R. (2012) Randomized, double-blind, double-dummy study of continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced parkinson's disease. *Neurology* 79(11):e87.
169. Slevin J, Martinez Castrillo J, Krueger R, Hall C, Dubow J, Chatamra K. (2014) Clinical experience tapering anti-Parkinsonian medication preand post-initiation of levodopa-carbidopa intestinal gel. *Mov Disord* (29):S266.
170. Standaert D, Boyd J, Zadikoff C, Robieson W, Dubow J, Chatamra K. (2014) Clinical experience of levodopa-carbidopa intestinal gel treatment with or without adjunctive parkinson's disease medications. *Ann Neurol* (76):S48.
171. Standaert D, Boyd J, Zadikoff C, Robieson W, Dubow J, Chatamra K. (2014) Clinical experience of levodopa-carbidopa intestinal gel treatment with or without adjunctive Parkinson's disease medications. *Mov Disord* (29):S267–S268.
172. Zadikoff C, Fernandez H, Hall C, Eaton S, Dubow J, Benesh J. (2014) Safety of levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) initiation in advanced Parkinson's patients who received immediate vs. delayed LCIG after gastrointestinal procedure. *Mov Disord* (29):S275–S276.
173. Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaias IU, Manfredi L, Pacchetti C, Zibetti M, Natuzzi F, Lopiano L, Nappi G, Pezzoli G. (2008) Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 5(3–4):244–246.
174. Antonini A, Odin P, Opiano L, Tomantschger V, Pacchetti C, Pickut B, Gasser UE, Calandrella D, Mancini F, Zibetti M, Minafra B, Bertaina I, De Deyn P, Cras C, Wolf E, i in. (2013) Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. *J Neural Transm (Vienna)* 120(11):1553–1558.
175. Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W, GLORIA study investigators and coordinators. (2015) Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in

- routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21(3):231–235.
176. Băjenaru O, Ene A, Popescu BO, Szász JA, Sabău M, Mureșan DF, Perju-Dumbrava L, Popescu CD, Constantinescu A, Buraga I, Simu M. (2016) The effect of levodopa–carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience. *Journal of Neural Transmission* 123(4):407–414.
 177. Bohlega S, Abou Al-Shaar H, Alkhairallah T, Al-Ajlan F, Hasan N, Alkahtani K. (2015) Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion Therapy in Advanced Parkinson's Disease: Single Middle Eastern Center Experience. *Eur. Neurol.* 74(5–6):227–236.
 178. Buongiorno M, Antonelli F, Cámara A, Puente V, de Fabregues-Nebot O, Hernandez-Vara J, Calopa M, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Valldeoriola F, Tolosa E, Kulisevsky J, Martí MJ. (2015) Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21(8):871–876.
 179. Cáceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carballo M, Mir P. (2014) Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J. Neurol.* 261(3):561–569.
 180. Calandrella D, Romito LM, Elia AE, Del Sorbo F, Bagella CF, Falsitta M, Albanese A. (2015) Causes of withdrawal of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Neurology* 84(16):1669–1672.
 181. Chang FCF, Kwan V, van der Poorten D, Mahant N, Wolfe N, Ha AD, Griffith JM, Tsui D, Kim SD, Fung VSC. (2016) Intraduodenal levodopa-carbidopa intestinal gel infusion improves both motor performance and quality of life in advanced Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 25:41–45.
 182. Devos D, French DUODOPA Study Group. (2009) Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 24(7):993–1000.
 183. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, Oertel W, Odin P. (2008) Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol* 31(3):151–166.
 184. Fasano A, Ricciardi L, Lena F, Bentivoglio AR, Modugno N. (2012) Intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term effects on motor and non-motor symptoms and impact on patient's and caregiver's quality of life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16(1):79–89.
 185. Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJM, Lees AJ, Limousin P, Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJM, Lees AJ, Limousin P. (2013) Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series, Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. *Parkinson's Disease, Parkinson's Disease* 2013, 2013:e362908.
 186. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, Fox K, Mancini F, Canesi M, Odin P, Chaudhuri KR. (2009) Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov. Disord.* 24(10):1468–1474.
 187. Karlsborg M, Korbo L, Regeur L, Glad A. (2010) Duodopa pump treatment in patients with advanced Parkinson's disease. *Dan Med Bull* 57(6):A4155.
 188. Lundqvist C, Beiske AG, Reiertsen O, Kristiansen IS. (2014) Real life cost and quality of life associated with continuous intraduodenal levodopa infusion compared with oral treatment in Parkinson patients. *Journal of Neurology* 261(12):2438–2445.
 189. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, Henriksen T, Martin A, Calandrella D, Rizos A, Bryndum N, Glad A, Dafsari HS, Timmermann L, Ebersbach G, i in. (2015) EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 30(4):510–516.
 190. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. (2011) Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26(4):664–670.
 191. Merola A, Espay AJ, Romagnolo A, Bernardini A, Rizzi L, Rosso M, Espay KJ, Zibetti M, Lanotte M, Lopiano L. (2016) Advanced therapies in Parkinson's disease: Long-term retrospective study. *Parkinsonism Relat. Disord.*
 192. Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. (2012) Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease: Long-term levodopa gel infusion. *European Journal of Neurology* 19(8):1079–1085.
 193. Pålhagen SE, Dizdar N, Hauge T, Holmberg B, Jansson R, Linder J, Nyholm D, Sydow O, Wainwright M, Widner H, Johansson A. (2012) Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol. Scand.* 126(6):e29-33.
 194. Pålhagen SE, Sydow O, Johansson A, Nyholm D, Holmberg B, Widner H, Dizdar N, Linder J, Hauge T, Jansson R, Bergmann L, Kjellander S, Marshall TS. (2016) Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: An open-label prospective observational study of effectiveness, tolerability and healthcare costs. *Parkinsonism Relat. Disord.* 29:17–23.

195. Pickut BA, van der Linden C, Dethy S, Van De Maele H, de Beyl DZ. (2014) Intestinal levodopa infusion: the Belgian experience. *Neurol. Sci.* 35(6):861–866.
196. Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, Martin A, Faye GC, Forgacs I, Odin P, Antonini A, Chaudhuri KR. (2012) Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol* 35(5):205–207.
197. Sensi M, Preda F, Trevisani L, Contini E, Gragnaniello D, Capone JG, Sette E, Golfre-Andreas N, Tugnoli V, Tola MR, Quatralo R. (2014) Emerging issues on selection criteria of levodopa carbidopa infusion therapy: considerations on outcome of 28 consecutive patients. *J Neural Transm (Vienna)* 121(6):633–642.
198. Zibetti M, Rizzone M, Merola A, Angrisano S, Rizzi L, Montanaro E, Cicolin A, Lopiano L. (2013) Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. *Acta Neurol. Scand.* 127(5):e28-32.
199. Zibetti M, Merola A, Ricchi V, Marchisio A, Artusi CA, Rizzi L, Montanaro E, Reggio D, De Angelis C, Rizzone M, Lopiano L. (2013) Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J. Neurol.* 260(1):105–114.
200. Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, De Angelis C, Rizzone M, Lopiano L. (2014) Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur. J. Neurol.* 21(2):312–318.
201. Zulli C, Sica M, De Micco R, Del Prete A, Amato MR, Tessitore A, Ferraro F, Esposito P. (2016) Continuous intra jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel by jejunal extension tube placement through percutaneous endoscopic gastrostomy for patients with advanced Parkinson's disease: a preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20(11):2413–2417.
202. Gozdek L, Laskowska I, Michalak M, Gorzelańczyk EJ. (2007) Ocena jakości życia osób z chorobą Parkinsona. *Polskie Forum Psychologiczne* 12(1):51–62.
203. Turska W, Skowron A. (2009) Metodyka oceny jakości życia. *Farmacja Polska* 65(8):572–580.
204. Busner J, Targum SD. (2007) The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry (Edgmont)* 4(7):28–37.
205. Bédard M, Molloy DW, Squire L, Dubois S, Lever JA, O'Donnell M. (2001) The Zarit Burden Interview: a new short version and screening version. *Gerontologist* 41(5):652–657.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Definiowanie problemu decyzyjnego	14
Tabela 2.	Częstość występowania oraz zapadalność na PD na świecie ogółem oraz w podziale na grupy wiekowe [5]	17
Tabela 3.	Częstość występowania oraz zapadalność na PD w wybranych krajach europejskich (przegląd systematyczny von Campenhausen 2005) [8].....	17
Tabela 4.	Częstość występowania PD w zależności od stopnia zaawansowania choroby w skali Hoehn & Yahr (przegląd systematyczny von Campenhausen 2005) [8]	18
Tabela 5.	Dane z raportu „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku” [9].....	18
Tabela 6.	Częstość występowania PD wśród osób w wieku ≥65 lat w zależności od grupy wiekowej na podstawie badania PolSenior 2007–2011 [10].....	19
Tabela 7.	Zapadalność na PD w zależności od grupy wiekowej oraz płci na podstawie Analizy Weryfikacyjnej dla leku Hitoff (AOTMiT-OT-4350-30/2015) [11]	19
Tabela 8.	Odsetek chorych na PD w zależności od zaawansowania choroby, braku odpowiedzi na leczenie doustne i przeciwwskazań do DBS	20
Tabela 9.	Kryteria rozpoznania idiopatycznej choroby Parkinsona [1]	23
Tabela 10.	Skala Hoehn & Yahr [21–23].....	23
Tabela 11.	Skala UPDRS	24
Tabela 12.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zaawansowanej postaci PD	27
Tabela 13.	Kryteria kwalifikacji do poszczególnych terapii w zaawansowanym PD wg polskich wytycznych.....	28
Tabela 14.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia zaawansowanej postaci PD	29
Tabela 15.	Finansowanie opcji terapeutycznych stosowanych w zaawansowanym PD w Polsce [28, 29]	31
Tabela 16.	Zabiegi wszczepienia stymulatora mózgu finansowane w ramach lecznictwa szpitalnego [30].....	36
Tabela 17.	Rekomendacje AOTMiT w sprawie finansowania ze środków publicznych opcji terapeutycznych stosowanych w PD	36
Tabela 18.	Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dotyczące finansowania preparatu DuoDopa u pacjentów z zaawansowaną PD.....	38
Tabela 19.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	60
Tabela 20.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i> dla porównania DD vs BSC	66
Tabela 21.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> dla porównania DD vs BSC	67
Tabela 22.	Zmiana wyniku UPDRS IV dla porównania DD vs BSC	67
Tabela 23.	Zmiana wyniku UPDRS III dla porównania DD vs BSC.....	68
Tabela 24.	Zmiana wyniku UPDRS II dla porównania DD vs BSC.....	68
Tabela 25.	Zmiana wyniku UPDRS I dla porównania DD vs BSC.....	68
Tabela 26.	Wynik CGI-I dla porównania DD vs BSC.....	69
Tabela 27.	Zmiana jakości życia dla porównania DD vs BSC	69
Tabela 28.	Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania DD vs BSC.....	70
Tabela 29.	Wyniki z przedłużonej fazy badania Olanow 2014 w odniesieniu do skuteczności terapii (zmiana względem wartości początkowych – tj. po zakończeniu fazy RCT, a przed rozpoczęciem fazy przedłużonej).....	72
Tabela 30.	Ocena w skali CGI-I w przedłużonej fazie badania Olanow 2014 w 52 tyg.	73
Tabela 31.	Wyniki przedłużonej fazy badania Olanow 2014 w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych	74
Tabela 32.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych.....	81
Tabela 33.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)	101
Tabela 34.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane.....	101
Tabela 35.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE	102

Tabela 36.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych	103
Tabela 37.	Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leku (data przeszukania: maj 2016 r.).....	103
Tabela 38.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	105
Tabela 39.	Fluktuacje motoryczne typu <i>on-off</i> raportowane w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC.....	114
Tabela 40.	Dyskinezy raportowane w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC	114
Tabela 41.	Wyniki w skali UPDRS IV raportowane w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC.....	115
Tabela 42.	Ocena funkcji motorycznych raportowana w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC (Nyholm 2005).....	116
Tabela 43.	Aktywność życia codziennego raportowana w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC	116
Tabela 44.	Ocena funkcji neuropoznawczych i nastroju raportowana w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC	117
Tabela 45.	Jakość życia pacjentów raportowana w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC (Nyholm 2005).....	118
Tabela 46.	Działania niepożądane raportowane w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC (Nyholm 2005).....	119
Tabela 47.	Badania obserwacyjne i rejestry - strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	124
Tabela 48.	Badania obserwacyjne i rejestry - strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane.....	124
Tabela 49.	Badania obserwacyjne i rejestry - strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE	125
Tabela 50.	Charakterystyka odnalezionych badań obserwacyjnych [etap analizy: pełne teksty]	127
Tabela 51.	Rozkład dla wszystkich pacjentów dla pierwszych 12 miesięcy – dane z badania Fernandez 2014.....	131
Tabela 52.	Rozkład pacjentów w stanach zdrowia uwzględnionych w modelu dla pierwszych 12 miesięcy – dane z badania Fernandez 2014.....	132
Tabela 53.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>off</i>	133
Tabela 54.	Zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i>	133
Tabela 55.	Zmiana wyniku UPDRS IV.....	134
Tabela 56.	Zmiana wyniku UPDRS III.....	134
Tabela 57.	Zmiana wyniku UPDRS II.....	135
Tabela 58.	Zmiana wyniku UPDRS I.....	135
Tabela 59.	Wynik ciągłe CGI-I dla DD.....	136
Tabela 60.	Wyniki dychotomiczne CGI-I dla DD	136
Tabela 61.	Zmiana jakości życia dla DD	137
Tabela 62.	Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania DD vs BSC.....	138
Tabela 63.	Porównanie charakterystyk pacjentów w badaniach Olanow 2014 oraz Fernandez 2014	140
Tabela 64.	Porównanie wyników w zakresie skuteczności Duodopy w badaniach Olanow 2014 oraz Fernandez 2014	141
Tabela 65.	Skala UPDRS wykorzystywana do oceny stopnia nasilenia objawów choroby Parkinsona	143
Tabela 66.	Krótką charakterystyką skal stosowanych w badaniach klinicznych.....	150
Tabela 67.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad.....	151
Tabela 68.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	151
Tabela 69.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	151

ANEKS A. GŁÓWNA ANALIZA KLINICZNA

A.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Tabela 33.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	parkinson's disease	85 172
#2	parkinson disease	62 944
#3	shaking palsy	62 957
#4	"Parkinson Disease"[Mesh]	52 010
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	85 183
#6	levodopa	18 556
#7	duodopa	510
#8	(#6 OR #7)	18 561
#9	infusion	204 058
#10	pump	83 353
#11	gel	400 374
#12	enteral	28 665
#13	intestinal	537 645
#14	duodenal	107 903
#15	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	1 266 151
#16	(#8 AND #15)	993
#17	(#16 AND #5)	656
#18	(((((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))))))	1 196 607
#19	(#17 AND #18)	82
Data ostatniego przeszukania: 23 maja 2016 r.		

Tabela 34.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	parkinson's disease	4101
#2	parkinson disease	4995
#3	shaking palsy	5

Lp.	Zapytanie	Wynik
#4	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	2544
#5	#1 or #2 or #3 or #4	4998
#6	levodopa	2129
#7	duodopa	3
#8	#6 or #7	2129
#9	infusion	34 112
#10	pump	7535
#11	gel	7359
#12	enteral	5017
#13	intestinal	10 373
#14	duodenal	5100
#15	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	64 222
#16	#8 and #15	111
#17	#5 and #16	83
#18	#17 in trial	65
Data ostatniego przeszukania: 23 maja 2016 r.		

Tabela 35.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	parkinson AND ('disease'/exp OR 'disease') AND [embase]/lim	126 364
#2	'shaking' AND ('palsy'/exp OR 'palsy') AND [embase]/lim	138
#3	'parkinsons disease'/exp OR 'parkinsons disease' AND [embase]/lim	100 616
#4	#1 OR #2 OR #3	126 593
#5	'levodopa'/exp OR 'levodopa' AND [embase]/lim	43 033
#6	'duodopa'/exp OR 'duodopa' AND [embase]/lim	5 145
#7	#5 OR #6	43 036
#8	'infusion'/exp OR 'infusion' AND [embase]/lim	277 934
#9	'pump'/exp OR 'pump' AND [embase]/lim	117 347
#10	'gel'/exp OR 'gel' AND [embase]/lim	331 250
#11	enteral AND [embase]/lim	22 878
#12	intestinal AND [embase]/lim	233 800
#13	duodenal AND [embase]/lim	49 107
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	985 550
#15	#7 AND #14	2 106
#16	#4 AND #15	1 330

Lp.	Zapytanie	Wynik
#17	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	1 420 811
#18	#16 AND #17	288
Data ostatniego przeszukania: 23 maja 2016 r.		

Tabela 36.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
American Academy of Neurology (AAN) https://www.aan.com/	duodopa	2	maj 2016
European Academy of Neurology (EAN) https://www.ean.org	duodopa	0	maj 2016
European Parkinson's Disease Association (EPDA) http://www.epda.eu.com/en/#	duodopa	30	maj 2016
Movement Disorder Society (MDS) http://www.movementdisorders.org/MDS.htm	duodopa	26	maj 2016
Parkinson's UK http://www.parkinsons.org.uk/	duodopa	147	maj 2016

Tabela 37.
Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leku (data przeszukania: maj 2016 r.)

Producent	Lek	Strona internetowa	Wynik
AbbVie	Duodopa	http://www.abbvie.com/research-innovation/clinical-trials-data-and-information-sharing/csr-synopses/levodopa-carbidopa.html	8

A.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Olanow 2014 [112–114, 116]
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie (z podwójnym dostosowaniem dawki) badanie w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia DD względem BSC (lewodopa/karbidopa o natychmiastowym uwalnianiu, podawana doustnie)
Kryteria włączenia
1) dorośli pacjenci (≥30 lat); 2) zaawansowana postać PD (wg UK Brain Bank) powikłana stanami <i>off</i> , które nie mogą być skutecznie kontrolowane za pomocą zoptymalizowanej terapii ³ ; 3) przyjmowanie stabilnych dawek lewodopy ^b przez co najmniej 4 tyg. przed włączeniem do badania; 4) występowanie stanów <i>on</i> i <i>off</i> z łącznym czasem trwania stanów <i>off</i> co najmniej 3 godz. w ciągu dnia.
Kryteria wykluczenia
1) atypowy lub wtórny parkinsonizm; 2) wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne PD; 3) klinicznie istotne medyczne, psychiczne

Olanow 2014 [112–114, 116]

lub laboratoryjne nieprawidłowości, które w ocenie badacza mogą wpływać na absorpcję, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie badanego leku; 4) przeciwwskazania do założenia PEG

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: średnia zmiana czasu spędzanego w stanie *off* względem okresu wyjściowego.

Pozostałe PK: średnia zmiana czasu spędzanego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez (drugorzędowy PK), średnia zmiana czasu spędzanego w stanie *on* bez dyskinez, średnia zmiana czasu spędzanego w stanie *on* z nieuciążliwymi dyskinezami, UPDRS (ogółem, I, II, III, IV), ogólne wrażenie poprawy (CGI-I), jakość życia (PDQ-39, EQ-5D), skala obciążenia opiekuna wg Zarita, LEDD, bezpieczeństwo.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	DD	BSC	
Liczba pacjentów	37	34	
Wiek w latach, średnia (SD)	63,7 (9,5)	65,1 (6,8)	
Odsetek mężczyzn [n (%)]	24 (65%)	22 (65%)	
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/d], średnia (SD)	6,3 (1,7)	7,0 (2,1)	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	6,3 (2,7)	5,6 (3,2)	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	1,0 (1,6)	1,2 (1,7)	
UPDRS I, średnia (SD)	1,8 (1,7)	1,8 (1,8)	
UPDRS II, średnia (SD)	11,6 (6,9)	11,8 (7,0)	
UPDRS III, średnia (SD)	18,1 (9,9)	22,5 (11,7)	
Stosowane leki [%]	DA	59%	76%
	inhibitory COMT	49%	44%
	Inhibitory MAO-B	41%	18%
Dzienna dawka lewodopy [mg], średnia (SD)	1005,4 (373,6)	1123,5 (477,9)	

Metodyka

Schemat badania	<ol style="list-style-type: none"> Po spełnieniu kryteriów włączenia do badania, wszystkim pacjentom zakładano PEG; następnie pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grup przyjmujących aktywną, doustną lewodopę/karbidopę o natychmiastowym uwalnianiu i placebo w postaci żelu dojelitowego lub aktywną lewodopę/karbidopę w postaci żelu dojelitowego i doustne placebo; faza dostosowywania dawki: przez pierwsze 4 tyg. u pacjentów w obu grupach można było dostosowywać dawkowanie (raz dziennie przez pierwsze 2 tyg. podczas pobytu w szpitalu, następnie raz w tygodniu podczas ustalonych wizyt); faza podtrzymywania dawki: przez następne 8 tyg. pacjenci stosowali ustalone w fazie dostosowywania, stabilne dawkowanie przydzielonego leczenia
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> DD: lewodopa/karbidopa (20 mg/ml i 5mg/ml) we wlewie dojelitowym, rano w dawce bolusowej (5–10 ml), a następnie we wlewie ciągłym przez resztę dnia (ok. 16 godzin, wlew zatrzymywano na noc) oraz placebo w postaci tabletek doustnych; BSC: lewodopa/karbidopa (100 mg / 25 mg) o natychmiastowym uwalnianiu, podawana doustnie w podzielonych dawkach w ciągu dnia (ok. 16 godzin) oraz placebo w postaci żelu dojelitowego (sam roztwór soli sodowej karboksymetylocelulozy). <p>W obu grupach zastosowano pompę CADD-Legacy, Smiths Medical.</p>
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich (z wyjątkiem apomorfiny) dozwolone pod warunkiem, że pacjent przyjmował stałe dawki 4 tyg. przed włączeniem do badania i dawkowanie nie uległo zmianie w trakcie badania; dopuszczalne było stosowanie (<i>open-label</i>) terapii ratunkowej w postaci doustnej lewodopy-karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu w przypadku utrzymujących się

Olanow 2014 [112–114, 116]	
stanów <i>off</i>	
Okres leczenia	12 tyg.
Okres obserwacji	12 tyg. (dodatkowo 52 tyg. w badaniu <i>extension</i>)
Uwagi	Do badania <i>extension</i> mogli być włączani pacjenci, którzy ukończyli 12-tygodniową, zaślepioną fazę badania, i którzy wykazali dobrą odpowiedź (potwierdzoną poprawą wyników w skalach UPDRS, PDQ39 lub CGI-I) na leczenie lewodopą-karbidopą w postaci żelu dojelitowego lub tabletek doustnych o natychmiastowym uwalnianiu
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Metoda randomizacji (2/2 pkt)	Centralna randomizacja blokowa w stosunku 1:1, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek oraz z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego (IVRS)
Zaślepienie (2/2 pkt)	<ul style="list-style-type: none"> • Tak, podwójne (badacze, pacjenci), osoby oceniające wyniki zaślepione do momentu zablokowania bazy danych; • dla zapewnienia prawidłowego zaślepienia lekarzy i pacjentów w badaniu, każda zmiana dawkowania leczenia aktywnego lub placebo musiała być odwzorowana przez odpowiednią zmianę dawkowania pozostałej terapii w danej grupie w taki sposób, że zmiany w dawkowaniu placebo i aktywnego leczenia były przeprowadzane jednocześnie
Utrata z badania n (%)	5/71 (7%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1/1 pkt)	Przyczyny opisano prawidłowo <ul style="list-style-type: none"> • DD: 2/37 (5,4%) pacjentów przestało stosować leczenie (1 z powodu AE – halucynacje i zaburzenia psychotyczne, 1 z powodu zaburzeń protokołu) • BSC: 3/34 (8,8%) pacjentów przestało stosować leczenie (2 z powodu AE – zapalenie otrzewnej oraz dysfunkcja stomii, 1 z powodu braku skuteczności)
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność: <i>MITT</i> (wszyscy zrandomizowani pacjenci, poddani przynajmniej jednej ocenie poza okresem wyjściowym, łącznie 69 pacjentów) Bezpieczeństwo: <i>MITT</i> (wszyscy zrandomizowani pacjenci, u których dokonano założenia PEG)
Ukrycie kodu randomizacji	Tak, prawidłowe
Ocena w skali Jadad	5/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	AbbVie

- a) Zoptymalizowana terapia obejmowała stosowanie lewodopy/karbidopy (agonisty dopaminy) i leku lub leków należących do przynajmniej jednej innej klasy (inhibitory MAO-B lub COMT) w sposób uznany przez lekarza za odpowiedni.
b) Pacjenci przyjmujący doustne preparaty lewodopy o przedłużanym uwalnianiu, byli dopuszczani do udziału w badaniu pod warunkiem zmiany leczenia na odpowiadające doustne dawki lewodopy o natychmiastowym uwalnianiu.

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 38.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Brod 2012 [135]	interwencja	niewłaściwa interwencja (lewodopa podawana z doustną karbidopą, różne dawki karbidopy)
2.	Chen 2012 [136]	interwencja	niewłaściwa interwencja (lewodopa/karbidopa podawana doustnie)
3.	Kurth 1993 [137]	interwencja	niewłaściwa interwencja (samodzielnie przygotowywany roztwór lewodopy)
4.	Lew 2015 [138]	punkty końcowe	analiza dodatkowa do badania Olanow 2014 i fazy <i>extension</i> , wyniki

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
			dotyczące dostosowania dawki
5.	Nutt 2012 [139]	interwencja	abstrakt do wykluczonego badania Brod 2012, niewłaściwa interwencja (lewodopa podawana z doustną karbidopą, różne dawki karbidopy)
6.	Nyholm 2009 [140]	interwencja	analiza dodatkowa do badania DIREQT, niewłaściwa interwencja (apomorfina, lewodopa doustnie)
7.	Nyholm 2012 [141]	interwencja	niewłaściwa interwencja (LCIG + entakapon vs LCIG + to kapon)
8.	Reddy 2012 [142]	metodyka	badanie nRCT
9.	Stowe 2011 [143]	metodyka	przeгляд systematyczny
10.	Lang 2014 [144]	metodyka	analiza zbiorcza 3 badań otwartych (<i>open label</i>) oceniających LCIG, w postaci abstraktu
11.	Rodriguez 2014 [145]	metodyka	analiza zbiorcza 3 badań otwartych (<i>open label</i>) oceniających LCIG, w postaci abstraktu
12.	Rodriguez 2015 [146]	metodyka	analiza zbiorcza 3 badań otwartych (<i>open label</i>) oceniających LCIG, w postaci abstraktu
13.	Antonini 2012 [147]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, wyn ki w podgrupach
14.	Antonini 2013a [148]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, wyn ki w podgrupach
15.	Antonini 2013b [149]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, wyn ki w podgrupach
16.	Antonini 2013c [150]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, wyn ki w podgrupach
17.	Antonini 2013d [151]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, wyn ki w podgrupach
18.	Antonini 2014 [152]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, wyn ki w podgrupach
19.	Antonini 2016b [153]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, wyn ki w podgrupach
20.	Antonini 2016 [154]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, wyn ki w podgrupach
21.	Antonini 2016a [155]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, wyn ki w podgrupach
22.	Boyd 2013 [156]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, brak nowych wyników
23.	Colin 2015 [157]	typ publikacji	badanie RCT opublikowane w postaci abstraktu
24.	Epstein 2013 [158]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014 i <i>extension</i> , brak nowych wyników
25.	Guthikonda 2014 [159]	typ publikacji	opis badania Olanow 2014
26.	Katzenschlager 2014 [160]	typ publikacji	opis badania Olanow 2014
27.	Kieburtz 2012 [161]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, brak nowych wyników
28.	Kieburtz 2012 [162]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, brak nowych wyników
29.	Lew 2014a [163]	punkty końcowe	analiza dodatkowa do badania Olanow 2014 i fazy <i>extension</i> , wyniki dotyczące dostosowania dawki
30.	Lew 2014b [164]	punkty końcowe	analiza dodatkowa do badania Olanow 2014 i fazy <i>extension</i> , wyniki dotyczące dostosowania dawki
31.	Olanow 2011 [165]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, opis metodyki, brak wyników
32.	Olanow 2012a [166]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, brak nowych wyników
33.	Olanow 2012b [167]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, brak nowych wyników
34.	Olanow 2012c [168]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, brak nowych wyników

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
35.	Slevin 2014 [169]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014 i badania obserwacyjnego Fernandez 2015, brak nowych wyn ków
36.	Standaert 2013 [132]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014, brak nowych wyników
37.	Standaert 2014 [170]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014 i badania obserwacyjnego Fernandez 2015, brak nowych wyn ków
38.	Standaert 2014a [171]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014 i badania obserwacyjnego Fernandez 2015, brak nowych wyn ków
39.	Zadikoff 2014 [172]	typ publikacji	abstrakt do badania Olanow 2014 i <i>extension</i> , brak nowych wyników

A.4. Badania w toku

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT01291537	RCT (status nieznan)	pacjenci w wieku >18 i ≤80 lat z zaawansowaną, ciężką formą PD	bd	DD vs BSC	Rozpoczęcie – bd (zarejestrowane w lutym 2011) Planowane zakończenie – bd (Poitiers University Hospital)
NCT02480803	RCT (rekrutacja pacjentów)	pacjenci w wieku >18 lat z zaawansowaną formą PD	66	DD vs STN-DBS	Rozpoczęcie – grudzień 2014 Planowane zakończenie – grudzień 2018 (Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam)
ClinicalTrialsRegister.eu					
2008-003581-26	RCT (w toku)	pacjenci w wieku 30–90 lat z zaawansowaną formą PD	10	DD, entakapon, tolkapon	Rozpoczęcie – bd (zarejestrowane w maju 2008) Planowane zakończenie – bd (planowany czas trwania: 6 mies.) (Dept of Neuroscience, Uppsala University)
2015-002631-17	RCT (w toku)	pacjenci w wieku 40–80 lat bez demencji, z zaawansowaną formą PD	18	DD vs lewodopa podawana doustnie	Rozpoczęcie – bd (zarejestrowane w listopadzie 2015) Planowane zakończenie – bd (planowany czas trwania: 8 mies.) (Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)
2014-004501-32	RCT (w toku)	pacjenci w wieku ≥18 lat z zaawansowaną formą PD	66	DD vs DBS	Rozpoczęcie – bd (zarejestrowane w grudniu 2014) Planowane zakończenie – bd (planowany czas trwania: bd) (Academic Medical Center)

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
2010-020769-25	RCT (w toku)	pacjenci w wieku >18 i ≤80 lat z zaawansowaną, ciężką formą PD	60	DD vs BSC (lewodopa/karbidopa, lewodopa/benzerazyd, pergolid, lizuryd, bromokryptyna, ropinirol, pramipreksol, iproniazyd, moklobemid, amantadyna, klo zapina, selegilina, rasagilina, entakapon, tolkapon)	Rozpoczęcie – bd (zarejestrowane w lipcu 2010) Planowane zakończenie – bd (planowany czas trwania: 2 lata) (CHU de Poitiers)
2014-004865-26	RCT (w toku)	pacjenci w wieku ≥18 lat z zaawansowaną formą PD	88	DD vs BSC	Rozpoczęcie – bd (zarejestrowane w maju 2015) Planowane zakończenie – bd (planowany czas trwania: ok. 2,5 roku) (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG)
Data przeszukania: 30 maja 2016					

ANEKS B. WYNIKI ANALIZ KLINICZNEJ UZUPEŁNIAJĄCEJ

B.1. Charakterystyka badań

Nyholm 2003				
Badanie randomizowane, otwarte, w grupach naprzemiennych.				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Potwierdzona, idiopatyczna PD; 2. Fluktuacje motoryczne obecne w ciągu dnia i odporne na zoptymalizowaną terapię doustną.		x		
Oceniane punkty końcowe				
Ocena farmakokinetyczna; ocena skuteczności terapii przy użyciu skal: UPDRS; testu PLM (ocena funkcji motorycznych przy użyciu metody optoelektronicznej), czasu spędzonego w fazie off, on, on pow kłanej dyskinezami; ocena profilu bezpieczeństwa, dawki LD				
Charakterystyka populacji ^a				
Cecha populacji	DD/BSC	BSC/DD	Łącznie	Różnica między grupami
Liczba pacjentów ^c	6	6	12 ^b	ND
Wiek w latach [zakres]	62,5 [39-70]	59,8 [48-76]	61,2 (11,0)	bd
Odsetek mężczyzn	4/6 (67%)	6/6 (100%)	10/12 (83%)	bd
Czas spędzany w stanie <i>off</i> (%)	[1-50]	[1-75]	[1-75]	bd
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	bd	bd	bd	bd
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	bd	bd	bd	bd
UPDRS I	bd	bd	bd	bd
UPDRS II	bd	bd	bd	bd
UPDRS III	bd	bd	bd	bd
Stosowane leki [%]	DA	bd	bd	5
	inhibitory COMT	bd	bd	7
	Inhibitory MAO-B	bd	bd	2
Wyjściowa dawka LED	bd	bd	bd	bd
Metodyka				
Schemat badania	Faza run-in: 1 tydz. na przejście z dotychczasowej terapii na monoterapię LD-CR Faza I: 3 tyg. w ramach, których pacjent otrzymywał DD lub BSC w zależności od grupy, do której został przydzielony Faza II: 3 tyg. leczenia drugą interwencją			

Nyholm 2003	
Interwencje	DD: w dawkach dostosowywanych do indywidualnej odpowiedzi na leczenie (20-120 mg/godz.; maksymalnie 3 000 mg/dobę), podawana przez zgłębnik nosowo-dwunastniczy za pomocą pompy CADD-PCA (SIMS Deltc) BSC: LD o spowolnionym uwalnianiu (Sinemet CR 50 / 200 mg) oraz w razie konieczności LD o natychmiastowym uwalnianiu (Sinemet CR 12,5 / 50 mg)
DD jako terapia dodana	NIE
Kointerwencje	Brak
Okres leczenia	3 tyg.
Okres obserwacji	7 tyg.
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Metoda randomizacji (2/2 pkt)	TAK, brak opisu metody
Zaślepienie (2/2 pkt)	Badanie otwarte
Utrata z badania (%) Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1/1 pkt)	4/16 (25%) ^b ; przyczyny utraty opisane prawidłowo
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów, którzy nie wycofali zgody na udział w badaniu na skutek trudności w ustawieniu się na terapii wymaganej protokołem (monoterapia LD-CR)
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Ocena w skali Jadad	2/5
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Sponsor badania	NeoPharma, SWEDISH Medical Research Council

PLM – obiektywna analiza ruchów przy użyciu kamery na podczerwień (*optoelectronic movement analysis*)

a) dane przedstawione jako średnia (SD) lub z [zakresem]; b) do badania włączono 16 pacjentów, jednakże 4 pacjentów wycofało się z badania na wczesnym jego etapie, z powodu braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie LD-CR w monoterapii

Nyholm 2005 (DIREQT)				
Badanie randomizowane, otwarte, w grupach naprzemiennych.				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Potwierdzona, idiopatyczna PD w stadium zaawansowanym;		1. Atypowy parkinsonizm;		
2. Fluktuacje motoryczne pomimo optymalizacji terapii LPP.		2. Demencja;		
		3. Ciężkie zaburzenia psychiatryczne;		
		4. Inne poważne choroby współtowarzyszące lub nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych.		
Oceniane punkty końcowe				
Ocena skuteczności terapii przy użyciu skal: UPDRS, PDQ-39 i 15D, TRS; czas spędzony w fazie <i>off</i> , <i>on</i> , <i>on</i> powolnej dyskinezami; samoocena stanu klinicznego (funkcji motorycznych i jakości życia) za pomocą elektronicznego dzienniczka pacjenta; profil bezpieczeństwa.				
Charakterystyka populacji ^a				
Cecha populacji	DD/BSC	BSC/DD	Łącznie	Różnica między grupami
Liczba pacjentów	12	12	24 ^b	ND
Wiek w latach	64 [50-75]	68 [51-79]	[50-79]	NS
Odsetek mężczyzn [n (%)]	9 (75%)	9 (75%)	18 (75%)	NS

Nyholm 2005 (DIREQT)				
Czas spędzony w stanie <i>off</i> (%)	bd	bd	bd	bd
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	bd	bd	bd	Bd
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	bd	bd	bd	Bd
UPDRS I	3,0 [0-9]	3,5 [0-7]	[0-9]	NS
UPDRS II	17,5 [9-26]	16,0 [11-27]	[9-27]	NS
UPDRS III	25,5 [12-61]	36,5 [14-53]	[12-61]	NS
Stosowane leki [n]	DA	bd	bd	16
	inhibitory COMT	bd	bd	10
	Inhibitory MAO-B	bd	bd	4
Wyjściowa dawka LED	bd	bd	bd	bd
Metodyka				
Schemat badania	Faza run-in: 2 tyg. Faza I: 3 tyg. w ramach, których pacjent otrzymywał DD lub BSC w zależności od grupy, do której został przydzielony Faza II: 3 tyg. leczenia drugą interwencją			
Interwencje	DD: w dawkach dostosowywanych do indywidualnej odpowiedzi na leczenie, w ciągu dnia stosowana w monoterapii podawana przez zgłębnik nosowo-dwunastniczy za pomocą pompy CADD-Legacy Duodopa; Smiths Medica BSC: zoptymalizowana terapia LPP (doustnymi i podawanymi podskórnymi)			
DD jako terapia dodana	TAK			
Kointerwencje	Doustne LPP (n=24, 100%) ^e , APO wstrzyknięcia (n=4, 17%), APO wlewy (n=4, 17%)			
Okres leczenia	3 tyg.			
Okres obserwacji	8 tyg.			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Metoda randomizacji (2/2 pkt)	TAK , prawidłowa, lista randomizacyjna wygenerowana komputerowo stratyfikacja ze względu na ośrodek rekrutujący			
Zaślepienie (2/2 pkt)	Badanie otwarte , z zaślepioną analizą wyników ^d			
Utrata z badania (%) Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1/1 pkt)	DD: 6/24 (25%); przyczyny utraty opisane prawidłowo			
Metoda analizy wyników	Analiza w odniesieniu do pacjentów otrzymujących infuzje w dniach przypadających na nagrania wideo (mITT), oraz pacjentów leczonych zgodnie z protokołem badania (PP)			
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe			
Testowana hipoteza wyjściowa	Przewagi (<i>superiority</i>)			
Ocena w skali Jadad	3/5			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe			
Sponsor badania	NeoPharma AB			

a) dane przedstawiono jako mediana [zakres]; b) do badania włączono 25 pacjentów, ostatecznie jednak randomizacji poddanych zostało 24 chorych; bez przedstawienia przyczyny; c) doustna LD z inhibitorem dekarboksylazy (100%), iCOMT (54%), DA (67%), selegilina (17%), amantadyna (13%); d) poddanych zaślepieniu zostało dwóch pracujących niezależnie neurologów, którzy na podstawie nagrań wideo dokonywali oceny sprawności motorycznej pacjentów wyrażonej w skali UPDRS

B.2. Wyniki uzupełniającej analizy klinicznej dla porównania DD vs BSC

Analizę kliniczną dla porównania DD vs BSC przeprowadzono w oparciu o wyniki 2 badań RCT zaprojektowanych w układzie grup naprzemiennych. W badaniach RCT udział wzięło łącznie 36 pacjentów, a okres interwencji wynosił 3 tyg. Z uwagi na heterogeniczność badań oraz różnorodność raportowanych punktów końcowych przeprowadzenie kumulacji ilościowej wyników nie było możliwe.

B.2.1. Komplikacje późnego okresu choroby

Do komplikacji późnego okresu choroby zaliczane są fluktuacje motoryczne typu on-off oraz dyskinezy. Do oceny charakteru oraz stopnia nasilenia komplikacji późnego okresu choroby posłużono się częścią IV skali UPDRS.

B.2.1.1 Fluktuacje typu on-off

Analizę fluktuacji motorycznych typu *on-off* przeprowadzono w obydwu odnalezionych badaniach RCT (Nyholm 2003 oraz Nyholm 2005).

W obu pracach większość obserwacji stanowiły stany *on* niepowikłane dyskinezami lub stany *on* z jednoczesnymi łagodnymi dyskinezami. Zarówno w badaniu Nyholm 2003 jak i Nyholm 2005 funkcjonalny stan *on* obserwowany był istotnie statystycznie częściej u pacjentów otrzymujących DD niż BSC. W badaniu Nyholm 2003 stany *on* niepowikłane dyskinezami lub z dyskinezami w stopniu łagodnym stanowiły 80% wszystkich obserwacji w grupie DD oraz 61% w grupie BSC (MD = 19% [12; 26]; $p < 0,01$). W pracy Nyholm 2005 było to odpowiednio 90,7% w ramieniu DD oraz 74,5% w grupie BSC (MD = 16,20% [2,65; 29,75]; $p < 0,01$; Tabela 39).

Wzrostowi częstości występowania funkcjonalnego stanu *on* towarzyszyło zmniejszenie częstości raportowania umiarkowanych lub ciężkich stanów *off*. W badaniu Nyholm 2003 dotyczyły one 12% obserwacji przeprowadzonych w grupie DD i 25% w ramieniu BSC. Sposób przedstawienia wyników uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej oraz wnioskowanie o istotności statystycznej obserwowanej różnicy. (Tabela 39).

Stany *on* powikłane umiarkowanymi lub ciężkimi dyskinezami raportowane w badaniu Nyholm 2003 stanowiły 8% obserwacji w trakcie terapii DD oraz 14% obserwacji przypadających na okres leczenia BSC. Ze względu na brak odpowiednich danych w publikacji nie było możliwe wnioskowanie o istotności statystycznej obserwowanej różnicy.

Tabela 39.
Fluktuacje motoryczne typu *on-off* raportowane w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC

Badanie	DD		BSC		DD vs BSC MD [95%CI]; p
	Nb	Wartość końcowaa	Nk	Wartość końcowaa	
Funkcjonalny stan on [% obserwacji pochodzących z nagrań wideo]					
Nyholm 2003	12	80% (bd)	12	61% (bd)	19% [12; 26]; p < 0,01
Nyholm 2005	21	90,7% (19,2)	20	74,5% (24,6)	16,20% [2,65; 29,75]; p < 0,01 ^b
Umiarkowany lub ciężki stan off [% obserwacji pochodzących z nagrań wideo]					
Nyholm 2003	12	12% (bd)	12	25% (bd)	-13%; bd
Nyholm 2005	21	1,8% (5,0)	20	19,2% (17,9)	-17,40% [-25,53; -9,27]; p < 0,01
Stan on powikłany umiarkowanymi lub ciężkimi dyskinezami [% obserwacji pochodzących z nagrań wideo]					
Nyholm 2003	12	8% (bd)	12	14% (bd)	-6%; bd
Nyholm 2005	21	7,5% (17,3)	20	6,3% (14,6)	1,20% [-8,58; 10,98]; p = 1,0

a) dane przedstawiono jako średnia (SD), chyba że podano inaczej; b) wynik dla populacji PP: mediana 14% zakres [-15%-63%]

B.2.1.2 Dyskinezy

Częstość oraz stopień nasilenia dyskinez oceniano w jednym z włączonych do analizy badań RCT (Nyholm 2005).

Odsetek pomiarów, w których odnotowano wynik w zakresie od 0 do 1 w skali DRS, świadczący o braku dyskinez lub niewielkim obciążeniu dyskinezami, był wysoki i wyniósł 91,2% w grupie DD oraz 94% w ramieniu BSC, a obserwowana różnica nie była statystycznie istotna (MD = -2,80% [-7,29; 1,69]; p = 0,23; Tabela 40).

Tabela 40.
Dyskinezy raportowane w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC

Badanie	DD		BSC		DD vs BSC MD [95%CI]; p
	Nb	Wartość końcowaa	Nk	Wartość końcowaa	
Stopień nasilenia dyskinez [% obserwacji pochodzących z nagrań wideo]					
Nyholm 2005 ^b	18	91,2% [32-100]	18	94,0% [47-100]	-2,80% [-7,29; 1,69]; p = 0,23

a) dane przedstawiono jako średnia [zakres]; b) wynik wyrażony w skali DRS jako procent rezultatów 0-1 w stosunku do wszystkich pomiarów

Samoocena stanu klinicznego przeprowadzana w badaniu Nyholm 2005 za pomocą elektronicznego dzienniczka również wykazała, że pacjenci z grup DD oraz BSC doświadczają dyskinez ze zbliżoną częstością i w porównywalnym stopniu nasilenia. Średnia ocen z pomiarów porannych wynosiła 4,4 pkt. [3,3-5,0] w grupie DD oraz 4,5 pkt. [3,3-5,0] w grupie BSC (p = 0,62). W pomiarach z całego dnia wyniki te wyniosły odpowiednio 3,9 pkt. [2,0-5,0] oraz 4,1 pkt. [2,4-4,8], a różnica pomiędzy grupami również nie była istotna statystycznie (p = 0,26). Należy zaznaczyć, że wynik zbliżony do 5 pkt. oznacza niewielką lub brak niepełnosprawności z powodu dyskinez.

B.2.1.3 UPDRS IV

Analizę częstości oraz stopnia nasilenia komplikacji późnego okresu choroby (stany *on-off* oraz dyskinezy) za pomocą skali UPDRS IV przedstawiono w obu włączonych do analizy badaniach RCT (Nyholm 2003 oraz Nyholm 2005).

Wyniki obydwu prac wskazują na znamienne statystycznie przewagę DD nad BSC w aspekcie występowania komplikacji późnego okresu choroby, przejawiającą się niższą punktacją w skali UPDRS IV. Wynik UPDRS IV dla porównania DD vs BSC wyniósł odpowiednio 4,5 pkt. vs 7,5 pkt. w badaniu Nyholm 2003 ($p < 0,01$) oraz 6,7 pkt. vs 8,8 pkt. w pracy Nyholm 2005 (MD = 2,10 pkt. [-3,79; -0,41]; $p = 0,02$; Tabela 41).

Tabela 41.
Wyniki w skali UPDRS IV raportowane w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC

Badanie	DD		BSC		DD vs BSC MD [95%CI]; p
	N _b	Wartość końcowa ^a	N _k	Wartość końcowa ^a	
UPDRS IV [pkt.]					
Nyholm 2003	12	4,5 [bd] ^b	12	7,5 [bd] ^b	bd; p < 0,01
Nyholm 2005	18	6,7 [2-13] ^c	18	8,8 [3-13] ^c	-2,10 [-3,79; -0,41]; p = 0,02

a) wyniki przedstawiono jako mediana [zakres], chyba że podano inaczej; b) mediana wartości początkowej wynosiła 7,5; c) średnia [zakres]

B.2.2. Ocena funkcji motorycznych

Ocenę sprawności motorycznej za pomocą skali UPDRS III oraz jej składowych przeprowadzono w jednym z włączonych do analizy badań RCT (Nyholm 2005).

Wyniki tego badania wskazują, że wynik całkowity w skali UPDRS III był numerycznie niższy (korzystniejszy) w grupie DD aniżeli w grupie pacjentów otrzymujących BSC, przy czym obserwowana pomiędzy grupami różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej (MD = -6,90 pkt. [-13,85; 0,05]; $p = 0,06$; Tabela 42).

Analiza poszczególnych składowych skali UPDRS III w zakresie szybkich ruchów palców, szybkich ruchów naprzemiennych, wstawania z krzesła, stabilności postawy oraz spowolnienia wskazują wykazała natomiast, że leczenie za pomocą DD zamiast BSC prowadzi do uzyskania istotnie statystycznie korzystniejszych efektów zdrowotnych manifestujących się większą swobodą ruchową pacjentów.

Dla pozostałych składowych skali UPDRS III nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Szczegółowe wyniki analizy składowych skali UPDRS III przedstawiono w Tabeli 42.

Tabela 42.
Ocena funkcji motorycznych raportowana w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC (Nyholm 2005)

Punkt końcowy	Wartość końcowa ^a		DD vs BSC MD [95%CI]; p
	DD (N = 18)	BSC (N = 18)	
UPDRS III wynik całkowity [pkt.]	17,1 [5-36]	24,0 [0-46]	-6,90 [-13,85; 0,05]; p = 0,06
Szybkie ruchy palców (UPDRS 23) ^b	75,2 [3-100]	53,0 [0-98]	22,20 [6,28; 38,12]; p < 0,01
Szybkie ruchy naprzemienne (UPDRS 25) ^b	67,1 [8-98]	49,1 [1-97]	18,00 [5,07; 30,93]; p = 0,01
Wstawanie z krzesła (UPDRS 27) ^b	99,2 [85-100]	91,3 [62-100]	7,90 [2,22; 13,58]; p < 0,01
Stabilność postawy (UPDRS 29) ^b	94,3 [34-100]	80,5 [26-100]	13,80 [3,89; 23,71]; p < 0,01
Spowolnienie (UPDRS 31) ^b	87,3 [50-100]	67,5 [0-100]	19,80 [5,58; 34,02]; p = 0,01

a) dane przedstawione jako średnia [zakres]; b) wynik wyrażony jako procent rezultatów 0-1 w stosunku do wszystkich pomiarów

B.2.3. Aktywności życia codziennego

Ocenę aktywności pacjentów w aspekcie wykonywania codziennych czynności za pomocą skali UPDRS II przeprowadzono w obydwu odnalezionych badaniach RCT (Nyholm 2003 oraz Nyholm 2005).

Z danych zaprezentowanych w badaniu Nyholm 2005 wynika, że pacjenci leczeni DD zamiast BSC odczuwali znamienne statystycznie większą niezależność związaną z wykonywaniem czynności życia codziennego (MD = -4,20 pkt. [-7,22; -1,18]; p < 0,01; Tabela 43).

W badaniu Nyholm 2003 nie przedstawiono wyników w skali UPDRS II uzyskanych na końcu badania. Podano jedynie informację o tym, że obserwowane w trakcie badania zmiany oraz różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami nie były znaczne.

Tabela 43.
Aktywność życia codziennego raportowana w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC

Badanie	DD		BSC		DD vs BSC MD [95%CI]; p
	N _b	Wartość końcowa ^a	N _k	Wartość końcowa ^a	
UPDRS II [pkt.]					
Nyholm 2005	18	11,1 [6-20]	18	15,3 [6-25]	-4,20 [-7,22; -1,18]; p < 0,01

a) dane przedstawione jako średnia [zakres]

B.2.4. Ocena funkcji neuropoznawczych i nastroju

Ocenę funkcji neuropoznawczych oraz nastroju za pomocą skali UPDRS I przeprowadzono w obydwu odnalezionych badaniach RCT (Nyholm 2003 oraz Nyholm 2005).

Wyniki badania Nyholm 2005 wskazują na to, że funkcje poznawcze oraz nastrój pacjentów leczonych DD były znamienne statystycznie lepsze w porównaniu z pacjentami otrzymującymi BSC (MD = -0,80 pkt. [-1,56; -0,04]; p = 0,046; Tabela 44).

W badaniu Nyholm 2003 nie przedstawiono wyników w skali UPDRS I uzyskanych na końcu badania. Podano jedynie informację o tym, że obserwowane w trakcie badania zmiany oraz różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami nie były znaczące.

Tabela 44.
Ocena funkcji neuropsychicznych i nastroju raportowana w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC

Badanie	DD		BSC		DD vs BSC MD [95%CI]; p
	N _b	Wartość końcowa ^a	N _k	Wartość końcowa ^a	
UPDRS I [pkt.]					
Nyholm 2005	18	2,0 [0-6] ^a	18	2,8 [0-6] ^a	-0,80 [-1,56; -0,04]; p = 0,046

a) dane przedstawione jako średnia [zakres]

B.2.5. Jakość życia

Analizę jakości życia przeprowadzono w jednym z włączonych do analizy badań RCT (Nyholm 2005).

W badaniu tym do oceny jakości życia wykorzystano skalę swoistą dla choroby Parkinsona (PDQ-39). Dodatkowo w grupie pacjentów otrzymujących DD analizę zmiany jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza ogólnego (15D).

Porównanie jakości życia pacjentów za pomocą skali PDQ-39 wskazało za znamiennej statystycznie przewagę DD nad BSC ($p < 0,01$). Wynik z kwestionariusza 15D wskazał na zamienną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych DD w porównaniu do wartości wyjściowych ($p < 0,01$; Tabela 45).

Wyniki z poszczególnych segmentów kwestionariusza PDQ-39 wskazują, że pacjenci leczeni DD zamiast BSC doświadczali znamiennej statystycznie poprawy jakości życia związanej z mobilnością ($p < 0,01$), aktywnością życia codziennego ($p = 0,03$), dobrym samopoczuciem psychicznym ($p = 0,03$), poczuciem stygmatyzacji ($p = 0,03$), funkcjami poznawczymi ($p = 0,01$), komunikacją ($p = 0,03$) oraz dyskomfortem fizycznym ($p = 0,01$). Jedynie domena związana ze wsparciem społecznym nie uległa istotnej statystycznie zmianie ($p = 0,16$).

Tabela 45.
Jakość życia pacjentów raportowana w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC (Nyholm 2005)

Kwestionariusz	DD		BSC		DD vs BSC; p
	N _b	Wartość końcowa ^a	N _b	Wartość końcowa ^a	
PDQ-39 [pkt.]	18	25 [10-42]	18	35 [16-55]	bd; p < 0,01
15D [pkt.]	18	0,78 [0,64–0,95] ^b	18	bd	bd

a) dane przedstawione jako mediana [zakres]; b) istotna statystycznie różnica pomiędzy wartością początkową wynoszącą 0,72 [0,58-0,88] i końcową (p < 0,01)

B.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Nyholm 2003, nie odnotowano żadnego przypadku utraty pacjenta z badania w trakcie 7-tyg. okresu obserwacji. W badaniu Nyholm 2005 w ciągu 8-tyg. obserwacji utraconych zostało 6 pacjentów, we wszystkich przypadkach w trakcie otrzymywania terapii za pomocą DD.

Jako przyczyny przedwczesnego przerwania udziału w badaniu podano:

- złą tolerancję podania nosowo-dojelitowego (n = 2),
- odnowienie przepukliny pachwinowej (n = 1),
- stan splątania w trakcie terapii (n = 2),
- wycofanie zgody na udział w badaniu poparty brakiem akceptacji zmiany krzyżowej z leczenia DD na leczenie BSC, spowodowany satysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie DD (n = 1).

Szczegółową ocenę bezpieczeństwa terapii DD oraz BSC przeprowadzono w jednym z włączonych do analizy badań RCT (Nyholm 2005). W badaniu Nyholm 2003 nadmieniono jedynie, że w trakcie okresu obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku działania niepożądanego oraz ciężkiego działania niepożądanego mającego bezpośredni związek z otrzymywaną interwencją.

W badaniu Nyholm 2005 jakiegokolwiek działania niepożądane zgłaszane były z porównywalną częstością dla DD oraz (70,8% vs 76%; RR = 0,93 [0,65; 1,32]). W publikacji podano informację, że większość z raportowanych działań niepożądanych miało charakter łagodny.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 2 pacjentów po otrzymaniu dojelitowej infuzji DD oraz u jednego pacjenta leczonego BSC (RR = 1,75 [0,17; 17,95]). W grupie DD były to bezsenność i stan splątania prowadzące do przerwania terapii (n = 1) oraz wymagające hospitalizacji zaostrzenie depresji wynikające z konieczności odstawienia leków przeciwdepresyjnych w trakcie infuzji (n = 1). W grupie pacjentów otrzymujących BSC odnotowano natomiast omdlenie i wstrząśnienie mózgu (n = 1).

Żadne z działań niepożądanych raportowanych w grupie DD nie wystąpiło u więcej niż 4 pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (> 10%) w tej grupie leczonych należały:

- dyskinezy / hiperkinezy (n = 4; 16,7%)
- ból głowy (n = 4; 16,7%)

- depresja (n = 3; 12,5%)
- senność (n = 3; 12,5%)

W trakcie otrzymywania zoptymalizowanego leczenia standardowego do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (> 10%) należały natomiast:

- dyskinezy / hiperkinezy (n = 7; 33,3%)
- zaparcia (n = 6; 28,6%)
- depresja (n = 5; 24%)
- bezsenność (n = 5; 23,8%)
- senność (n = 4; 19,0%)
- dystonia (n = 3; 14,3%)
- palpitanie (n = 3; 14,3%)
- niepokój (n = 3; 14,3%)

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w Tabeli 46.

Tabela 46.
Działania niepożądane raportowane w badaniach RCT dla porównania DD vs BSC (Nyholm 2005)

Punkt końcowy	n/N (%)		DD vs BSC	
	DD	BSC	RR [95%CI]	RD [95%CI]
AEs ogółem	17/24 (70,8%)	16/21 (76,2%)	0,93 [0,65; 1,32]	-0,05 [-0,31; 0,20]
SAEs ogółem	2/24 (8,3%)	1/21 (4,8%)	1,75 [0,17; 17,95]	0,04 [-0,11; 0,18]
Dyskinezy / hiperkinezy	4/24 (16,7%)	7/21 (33,3%)	0,50 [0,17; 1,47]	-0,17 [-0,42; 0,08]
Zaparcia	2/24 (8,3%)	6/21 (28,6%)	0,29 [0,07; 1,29]	-0,20 [-0,42; 0,02]
Depresja	3/24 (12,5%)	5/21 (23,8%)	0,53 [0,14; 1,94]	-0,11 [-0,34; 0,11]
Bezsenność	1/24 (4,2%)	5/21 (23,8%)	0,18 [0,02; 1,38]	-0,20 [-0,40; 0,003]
Senność	3/24 (12,5%)	4/21 (19,0%)	0,66 [0,17; 2,60]	-0,07 [-0,28; 0,15]
Dystonia	0/24 (0,0%)	3/21 (14,3%)	0,13 [0,01; 2,30]	-0,14 [-0,31; 0,02]
Palpitacje	0/24 (0,0%)	3/21 (14,3%)	0,13 [0,01; 2,30]	-0,14 [-0,31; 0,02]
Niepokój	3/24 (12,5%)	3/21 (14,3%)	0,88 [0,20; 3,88]	-0,02 [-0,22; 0,18]
Zawroty głowy	0/24 (0,0%)	2/21 (9,5%)	0,18 [0,01; 3,47]	-0,10 [-0,24; 0,05]
Ból głowy	4/24 (16,7%)	2/21 (9,5%)	1,75 [0,36; 8,61]	0,07 [-0,12; 0,27]
Pobudzenie	2/24 (8,3%)	2/21 (9,5%)	0,88 [0,13; 5,68]	-0,01 [-0,18; 0,16]
Biegunka	2/24 (8,3%)	1/21 (4,8%)	1,75 [0,17; 17,95]	0,04 [-0,11; 0,18]
Wzrost potliwości	2/24 (8,3%)	1/21 (4,8%)	1,75 [0,17; 17,95]	0,04 [-0,11; 0,18]
Zaburzenia łaknienia	2/24 (8,3%)	0/21 (0%)	4,40 [0,22; 86,78]	0,08 [-0,05; 0,22]
Stan splatania	2/24 (8,3%)	0/21 (0%)	4,40 [0,22; 86,78]	0,08 [-0,05; 0,22]
Inne (upadki)	2/24 (8,3%)	0/21 (0%)	4,40 [0,22; 86,78]	0,08 [-0,05; 0,22]

B.4. Wnioski końcowe

Stwierdzono istotną statystycznie **przewagę DD nad BSC** odnośnie:

- poprawy jakości życia,
 - wzrostu częstości występowania funkcjonalnego stanu *on*,
 - zmniejszenia częstości doświadczania umiarkowanych i ciężkich stanów *off* oraz skrócenia czasu trwania fazy *off*,
 - wzrostu odsetka pacjentów nie doświadczających stanów *off* lub doświadczających stanów *off* przez mniejszą część dnia,
 - redukcji fluktuacji typu *on-off* oraz dyskinez ocenianych łącznie za pomocą skali UPDRS IV,
 - poprawy sprawności ruchowej pacjentów ocenianej w poszczególnych domenach skali UPDRS III i związanej z umiejętnościami wykonywania szybkich ruchów palcami oraz szybkich ruchów naprzemiennych, wstawaniem z krzesła, utrzymaniem stabilnej postawy oraz zmniejszeniem spowolnienia ruchowego,
 - poprawy funkcjonalnej niezależności w aspekcie aktywności życia codziennego,
 - poprawy w zakresie funkcji niemotorycznych,
 - poprawy w zakresie funkcji neuropoznawczych oraz nastroju.
- Szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w jednym badaniu RCT (Nyholm 2005). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy DD a BSC w aspekcie częstości raportowania jakiegokolwiek działania niepożądanego oraz działania niepożądanego zaklasyfikowanego jako ciężkie. Żadne z działań niepożądanych raportowanych w grupie DD nie wystąpiło u więcej niż 4 pacjentów, a w grupie BSC u więcej niż 7 pacjentów.

B.5. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Badania RCT dla porównania DD vs BSC przeprowadzone na małych liczebnie próbach (< 25 pacjentów) w krótkim horyzoncie czasowym (7-8 tyg.); ponadto jedno z badań RCT (Nyholm 2003) zostało zaprojektowane celem przeprowadzenia oceny właściwości farmakokinetycznych DD, stąd zaprezentowane w nim wyniki dotyczące klinicznie istotnych punktów końcowych są ubogie.
2. W badaniach RCT dotyczących DD interwencja podawana była przez zgłębnik nosowodwunastniczy, a nie PEG jak ma to miejsce w rzeczywistej praktyce.
3. W badaniach włączonych do analizy nie zastosowano zaślepienia podawanych interwencji. Otwarty charakter prób klinicznych znajduje w tym przypadku uzasadnienie w specyfice interwencji

wymagających podania przez zgłębnik dojelitowy lub przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, a wprowadzenie zaślepienia w przypadku procedur inwazyjnych uznawane jest za nieetyczne.

ANEKS C. SZACOWANIE WARTOŚCI PARAMETRÓW UWZGLĘDNIONYCH W MODELU EKONOMICZNYM

W ramach analizy klinicznej dokonano dodatkowego przeszukania baz danych medycznych, w celu odnalezienia danych z badań obserwacyjnych i rejestrów, na podstawie, których możliwe byłoby oszacowanie wartości parametrów uwzględnionych w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej.

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- Cochrane,
- EMBASE.

Zaimplementowane strategie zawierają słowa klucze określające jednostkę chorobową oraz ocenianą interwencję. Wykorzystane strategie są zbieżne ze strategią skonstruowaną w ramach właściwej części analizy klinicznej. W ramach dodatkowego przeszukania nie dokonano jednak zawężenia (poprzez słowa klucze) dla typów badań.

C.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy efektywności klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa:

- Choroba Parkinsona rozpoznana wg kryteriów UK PDS Brain Bank;
- Czas trwania choroby powyżej 5 lat,
- Zaawansowana postać choroby, tj. stany *off* i/lub stany *on* z uciążliwymi dyskinezami, trwające co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta, udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera,
- Potwierdzona skuteczność stosowania lewodopy we wcześniejszym leczeniu,
- Wyczerpanie możliwości prowadzenia skutecznej terapii lekami doustnymi o różnych mechanizmach działania lub wystąpienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków,
- Obecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu (DBS),

- Codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć PEG oraz pompę,
- Brak ciężkiej depresji w skali Becka lub brak znacznego nasilenia funkcji poznawczych, umożliwiające dalszą współpracę chorego, a tym samym skuteczną kontynuację terapii,
- Brak przeciwwskazań do stosowania systemu DuoDopa zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

W przypadku braku badań spełniających w pełni kryteria populacyjne, do analizy będą kwalifikowane badania uwzględniające populację zbliżoną do docelowej tj. prowadzone wśród:

- pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których występują fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i dyskinezy, w przypadku gdy dotychczasowe leczenie nie przynosi zadowalających efektów.

Interwencja:

- **Duodopa® (DD)** preparat złożony lewodopy i karbidopy w postaci żelu podawany za pomocą specjalnej pompy w postaci ciągłego wlewu dojelitowego, przez przeżskórną gastrostomię (PEG).

Punkty końcowe:

- Dane umożliwiające rozkład chorych do stanów zdrowia wg skali H&Y i czasu stanu *off* w kolejnych okresach obserwacji.

Metodyka badań klinicznych:

- badania pierwotne,
- liczebność grupy badanej: ≥ 10 osób.

Pozostałe kryteria włączenia:

- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.

Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano:

- badania opublikowane wyłącznie w formie abstraktów, raportów NCT lub doniesień konferencyjnych.

C.2. Wyniki przeszukania baz danych

Tabela 47.
Badania obserwacyjne i rejestry - strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie	Wynik	
#1	parkinson's disease	85 172	86 769
#2	parkinson disease	62 944	64 631
#3	shaking palsy	62 957	64 644
#4	"Parkinson Disease"[Mesh]	52 010	54 072
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	85 183	86 780
#6	levodopa	18 556	18 791
#7	duodopa	510	540
#8	(#6 OR #7)	18 561	18 798
#9	infusion	204 058	205 546
#10	pump	83 353	84 481
#11	gel	400 374	403 345
#12	enteral	28 665	29 121
#13	intestinal	537 645	544 527
#14	duodenal	107 903	108 705
#15	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	1 266 151	1 278 879
#16	(#8 AND #15)	993	1012
#17	(#16 AND #5)	656	673
Data przeszukania		23 maj 2016 r.	13 lipiec 2016 r.

Tabela 48.
Badania obserwacyjne i rejestry - strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie	Wynik	
#1	parkinson's disease	4101	4639
#2	parkinson disease	4995	5586
#3	shaking palsy	5	5
#4	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	2544	2647
#5	#1 or #2 or #3 or #4	4998	5626
#6	levodopa	2129	2270
#7	duodopa	3	4
#8	#6 or #7	2129	2270
#9	infusion	34 112	35 424
#10	pump	7535	8174
#11	gel	7359	7838

Lp.	Zapytanie	Wynik	
#12	enteral	5017	5177
#13	intestinal	10 373	10 856
#14	duodenal	5100	5181
#15	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	64 222	66 821
#16	#8 and #15	111	130
#17	#5 and #16	83	101
Data ostatniego przeszukania		23 maj 2016 r.	13 lipiec 2016 r.

Tabela 49.
Badania obserwacyjne i rejestry - strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	parkinson AND ('disease'/exp OR 'disease') AND [embase]/lim	126 364
#2	'shaking' AND ('palsy'/exp OR 'palsy') AND [embase]/lim	138
#3	'parkinsons disease'/exp OR 'parkinsons disease' AND [embase]/lim	100 616
#4	#1 OR #2 OR #3	126 593
#5	'levodopa'/exp OR 'levodopa' AND [embase]/lim	43 033
#6	'duodopa'/exp OR 'duodopa' AND [embase]/lim	5 145
#7	#5 OR #6	43 036
#8	'infusion'/exp OR 'infusion' AND [embase]/lim	277 934
#9	'pump'/exp OR 'pump' AND [embase]/lim	117 347
#10	'gel'/exp OR 'gel' AND [embase]/lim	331 250
#11	enteral AND [embase]/lim	22 878
#12	intestinal AND [embase]/lim	233 800
#13	duodenal AND [embase]/lim	49 107
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	985 550
#15	#7 AND #14	2 106
#16	#4 AND #15	1 330
Data przeszukania:		23 maja 2016 r.*

* Ze względu na awarię bazy EMBASE nie dokonano przeszukania w terminie 13 lipca 2016r.

C.3. Dostępność dowodów naukowych

Badania obserwacyjne odnalezione i przeanalizowane w postaci pełnych tekstów przez dwóch niezależnych analityków (MMi, EO) zostały scharakteryzowane w tabeli poniżej (Tabela 50).

Ze względu na brak ocenianych punktów końcowych tj. rozkładu chorych do stanów zdrowia wg skali H&Y, w stopniu umożliwiającym włączenie odnalezionych wyników do modelu ekonomicznego, badania te ostatecznie nie zostały uwzględnione w analizie.

Na potrzeby modelu ekonomicznego wykorzystano natomiast nieopublikowane dane szczegółowe udostępnione bezpośrednio przez Klienta, które stanowią uzupełnienie do badania Fernandez 2014. Badanie to szczegółowo scharakteryzowano i opisano poniżej.

Tabela 50.
Charakterystyka odnalezionych badań obserwacyjnych [etap analizy: pełne teksty]

Badanie	N	Wiek [lata] Średnia (SD)	Odsetek M [%]	Oceniane punkty końcowe					Sponsor
				H&Y	UPDRS (I-IV)	Zaburzenia motoryczne	Działania niepożądane	Przerywanie leczenia	
Antonini 2008 [173]	22	-	59%	-	II, III, IV	czas off, dyskinezy	✓	✓	-
Antonini 2013 [174]	98	65,30 (10,40)	61%	bazowy	II, III	czas off, dyskinezy	✓	-	Abbott Products Operations AG
Antonini 2014 [175]	172	66,50 (9,30)	44%	bazowy	II, III	czas off, dyskinezy, dystonie	✓	✓	Abbvie
Bajenaru 2016 [176]	113	64,00 (bd)	60%	-	-	czas off, dyskinezy	✓	✓	-
Bohlega 2015 [177]	18	52,78 (12,24)	67%	-	III	czas off	✓	✓	-
Buongiorno 2015 [178]	72	68,40 (7,30)	57%	-	II, III	czas off, dyskinezy, akinezje, inne	✓	✓	Solvay, Abbvie
Caceres-Redondo 2014 [179]	16	64,50 (9,00)	44%	zmiana w czasie	II, III, IV	czas off, dyskinezy, inne	✓	-	Instytucje publiczne
Calandrella 2015 [180]	35	64,80 (13,50)	43%	-	III	czas off, dyskinezy	✓	✓	Instytucje publiczne
Chang 2015 [181]	15	62,00 (4,74)	67%	-	III	czas off, dyskinezy	✓	✓	Abbvie
Devos 2009 [182]	91	72,70 (11,00)	60%	-	III	czas off, dyskinezy, dystonie, inne	✓	✓	-
Eggert 2008 [183]	13	63,62 (7,37)	54%	bazowy	-	czas off, dyskinezy	✓	✓	Instytucje publiczne
Fasano 2012 [184]	14	67,10 (11,50)	71%	-	I, II, III, IV	czas off, dyskinezy	✓	-	-
Fernandez 2014 [133]	354	64,10 (9,10)	57%	-*	II, III, IV	czas off, dyskinezy	✓	✓	Abbvie
Foltynie 2013 [185]	12	66,00 (4,57)	-	-	III (bazowy)	czas off, dyskinezy	✓	✓	-
Honig 2009 [186]	22	58,60 (9,10)	73%	bazowy	III, IV	czas off, dyskinezy	-	✓	-

Badanie	N	Wiek [lata] Średnia (SD)	Odsetek M [%]	Oceniane punkty końcowe					Sponsor
				H&Y	UPDRS (I-IV)	Zaburzenia motoryczne	Działania niepożądane	Przerywanie leczenia	
Karlsborg 2010 [187]	14	64,90 (13,50)	-	bazowy	III	-	✓	✓	-
Lundqvist 2014 [188]	10	64,00 (bd)	50,0%	bazowy	-	czas off	✓	-	Solvay, Abbvie
Martinez-Martin 2014 [189]	44	62,70 (9,10)	56,8%	-	III, IV	-	✓	-	Instytucje publiczne & prywatne
Merola 2011 [190]	20	69,00 (5,90)	65,0%	bazowy	I, II, III, IV	-	✓	-	-
Merola 2016 [191]	20	64,60 (6,99)	-	zakończenie okresu obserwacji	I, II, III, IV	czas off, dyskinezy	✓	-	-
Nyholm 2012 [192]	135	62,60 (7,90)	63,7%	-	-	-	-	✓	Solvay, AbbVie
Palhagen 2012 [193]	37	64,60 (6,40)	43,2%	-	I, II, III, IV	-	✓	✓	Abbott Laboratories
Palhagen 2016 [194]	77	65,40 (b.d.)	-	bazowy	I, II, III, IV	-	✓	✓	AbbVie
Pickut 2014 [195]	67	67,40 (9,30)	50,7%	bazowy	I, II, III, IV	czas off, dyskinezy	✓	✓	AbbVie
Reddy 2012 [196]	17	57,82 (7,71)	64,7%	bazowy	III, IV	-	-	-	-
Sensi 2014 [197]	17	67,60 (6,10)	58,8%	zmiana w czasie	III, IV	czas off, dyskinezy, inne	✓	✓	-
Zibetti 2013 [198]	12	71,70 (4,80)	66,7%	-	II, III, IV	czas off, dyskinezy	-	-	-
Zibetti 2013b [199]	25	69,90 (5,80)	64,0%	-	II, III, IV	czas off, dyskinezy	✓	✓	-
Zibetti 2014 [200]	59	69,30 (5,90)	67,8%	-	II, III, IV	czas off, dyskinezy	✓	✓	-
Zulli 2016 [201]	11	71,18 (5,40)	-	bazowy	II, III, IV	-	✓	✓	-

* Dane dostarczone przez Klienta

H&Y – ze względu na niewielką ilość danych zaznaczono również badania, w których charakterystykę początkową pacjentów określono m.in. w oparciu o tą skalę; UPDRS – średni wynik w danej części skali (od I do IV)
zaburzenia motoryczne – w większości badań ocena na podstawie szczegółowej analizy skali UPDRS IV

C.3.1. Charakterystyka badania Fernandez 2014

Fernandez 2014		
Wieloośrodkowe, jednoramiennie, nierandomizowane, otwarte badanie kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DD w monoterapii w leczeniu zaawansowanej postaci PD u pacjentów doświadczających fluktuacji motorycznych mimo stosowania optymalnej farmakoterapii.		
Kryteria włączenia		
1) dorośli pacjenci (≥30 lat); 2) zaawansowana postać PD (wg UK Brain Bank); 3) czułość na L-dopa; 4) rozróżnialne stany <i>on</i> i <i>off</i> ; 5) występowanie silnych fluktuacji motorycznych zdefiniowanych jako ≥3 godz. trwania stanów <i>off</i> w ciągu dnia; 5) umiejętność prowadzenia dziennika pacjenta.		
Kryteria wykluczenia		
1) niejasna diagnoza lub istnieje podejrzenie innych syndromów parkinsonowskich 2) wcześniejsze chirurgiczne leczenie PD; 3) przeciwwskazania do stosowania L-dopa; 4) wynik Mini-Mental State Examination <24; 5) występowanie ataków snów oraz klinicznie istotnych impulsywnych zachowań w okresie 3 mcy przed badaniami przesiewowymi; 6) aktualna diagnoza występowania ostrych zaburzeń psychicznych, zaburzenia dwubiegunowego oraz zaburzeń depresyjnych; 7) podejrzenie jakiegokolwiek stanu, który mógłby wpłynąć na zaburzenie absorpcji, dystrybucji, metabolizmu oraz wydalania podawanego leku 8) przeciwwskazania umieszczenia wewnątrzjelitowej tuby PEG-J.		
Oceniane punkty końcowe		
<p>I-rzędowy PK: 1) skuteczność: średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>off</i> względem okresu wyjściowego 2) bezpieczeństwo: AEs, SAEs, zgon; 3) komplikacje związane z urządzeniem podczas testu NJ oraz endoskopii; 4) klinicznie istotne wartości parametrów hematologicznych, chemicznych, oznaki życia, EKG; 5) Ataki snu na linii bazowej oraz w czasie trwania właściwego okresu terapii; 6) występowanie impulsywnych zachowań na linii bazowej oraz w czasie trwania właściwego okresu terapii; 7) zmiana w skali nieprawidłowych ruchów mimowolnych (AIMS); 8) potwierdzone przypadki czerniaka; 9) liczba pacjentów przyjmujących co najmniej 1 lek wspomagający leczenie w trakcie badania.</p> <p>Pozostałe PK: średnia zmiana czasu spędzanego w stanie <i>on</i> bez uciążliwych dyskinez (drugorzędowy PK suma: średniej zmiany czasu spędzanego w stanie <i>on</i> bez dyskinez oraz średniej zmiany czasu spędzanego w stanie <i>on</i> z nieciążliwymi dyskinezami), średnia zmiana czasu spędzonego w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami, UPDRS (ogółem, I, II, III, IV), ogólne wrażenie poprawy (CGI-I), jakość życia (PDQ-39, EQ-5D, EQ-VAS),</p>		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	L-DOPA	
Liczba pacjentów	354	
Wiek w latach, średnia (SD)	64,1 (9,1)	
Odsetek mężczyzn [n (%)]	202 (57,1)	
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/d], średnia (SD)	6,75 (2,35) ^a	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> bez dyskinez [h/d], średnia (SD)	7,65 (2,45) ^a	
Czas spędzony w stanie <i>on</i> z uciążliwymi dyskinezami [h/d], średnia (SD)	1,61 (2,03) ^a	
UPDRS (suma I, II, III, średnia (SD))	48,4 (18,9) ^b	
UPDRS II, średnia (SD)	17,4 (6,6) ^c	
UPDRS III, średnia (SD)	28,8 (13,7) ^d	
UPDRS IV, średnia (SD)	3,7 (2,4) ^b	
Liczba otrzymanych klas leków n(%)	1 (L-dopa lub pochodna)	94 (26,6)
	2	112 (31,6)
	3	87 (24,6)
	>3	60 (16,9)
Stosowane leki u	L-DOPA lub pochodne	259 (73,2)

Fernandez 2014		
pacjentów stosujących co najmniej 2 leki na PD [%]	Agoniści dopaminy	196 (55,4)
	inhibitory COMT	100 (28,2)
	Amantadyna	106 (29,9)
	Inhibitory MAO-B	45 (12,7)
	Aminy trzeciorzędowe	11 (3,1)
Dawka L-dopy podczas badania przesiewowego[mg/dzień], średnia (SD)		1082,9(582,1)
Metodyka		
Schemat badania	<ol style="list-style-type: none"> 1. Screening (≤ 28 dni): szkolenie prowadzenia dziennika pacjenta, przejście oraz stabilizacja stanu pacjenta na monoterapii L-dopa 2. Ocena tolerancji cewnika nosowo-dwunastniczego (2-14 dni) 3. Założenie cewnika dojelitowego poprzez przez skórną gastroscopię endoskopową (PEG) (2-14 dni) 4. Właściwy okres terapii (do 378 dni po założeniu PEG) 	
Interwencje	<p>DD: lewodopa/karbidopa (20 mg/ml i 5mg/ml) we wlewie dojelitowym, rano w dawce bolusowej (zwykle 5–10 ml, dostosowane indywidualnie, nie przekraczające 20 ml), a następnie we wlewie ciągłym przez resztę dnia (ok. 16 godzin, wlew zatrzymywano na noc)</p> <p>W razie potrzeby dopuszczalne było stosowanie dawek ratunkowych, w razie wystąpienia u pacjentów objawów. Możliwe stosowanie w odstępach min. 2 godzin. Maksymalnie 8 dawek dopuszczalnych w okresie 16 godzin.</p>	
Koninterwencje	Na etapie baseline wstrzymano podawanie innych leków PD. Zezwolenie na włączenie dodatkowych leków przeciwparkinsonowskich po 28 dniach od rozpoczęcia LCIG, z wyłączeniem apomorfiny i doustnej postaci lewodopa/kardiodopa. Doustna lewodopa/karbidopa dozwolona w nocy, w czasie wyłączenia pompy LCIG.	
Okres leczenia/obserwacji	54 tyg. (lub ostatnia wizyta)	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	Badanie jednoramienne prospektywne – nie wyróżniono wg AOTMIT	
Utrata z badania n (%)	82 (23,2) Po ocenie tolerancji cewnika nosowo-dwunastniczego: 30(8,5) Po założeniu cewnika PEG: 52(14,7)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania n	<p>Przyczyny opisano prawidłowo:</p> <p>Po ocenie tolerancji cewnika nosowo-dwunastniczego: rezygnacja (12), naruszenie regulaminu (7), AE (5), brak efektywności (5), administracyjne (1)</p> <p>Po założeniu cewnika: AE (52), administracyjne (13), rezygnacja (13), brak efektywności (2), administracyjne (1).</p>	
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali DD we właściwym okresie terapii oraz którzy ukończyli min 1 wizytę oceniającą skuteczność leczenia, po okresie <i>baseline</i>)</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, u których dokonano testu cewnika nosowo-dwunastniczego oraz którzy ukończyli min 1 wizytę oceniającą bezpieczeństwo leczenia, po okresie <i>baseline</i>)</p>	
Ocena w skali NICE	6/8 nie przyznano punktu: konsekwentny dobór pacjentów, dostępna stratyfikacja wyników	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (86 ośrodków w 16 krajach)	
Sponsor badania	AbbVie	

- a) n=316;
b) n=292;
c) n=293;
d) n=291.

C.4. Wyniki analizy skuteczności

C.4.1. Komplikacje późnego stanu choroby

Do komplikacji późnego okresu choroby zaliczane są fluktuacje motoryczne typu *on-off* oraz dyskinezy. W badaniu Fernandez 2014 czas trwania stanów *on* i *off* (z/bez dyskinez) analizowano na podstawie dzienników uzupełnianych co 30 minut w ciągu 24 godzin, pomiar trwał 3 kolejne dni poprzedzające wizyty w danym punkcie czasowym. Ponadto oceniano powikłania leczenia ogółem oraz dyskinezy (pyt. 32–34 w skali UPDRS IV).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

C.4.1.2 Czas spędzony w stanie off

Czas spędzany w stanie *off* istotnie zmniejszył się w porównaniu do wartości wyjściowych w 12 tygodniu leczenia, istotna statystycznie redukcja utrzymała się do ostatniej wizyty i/lub wizyty w 54 tygodniu. Odnotowana zmiana wyniosła 65,6% ($p < 0,001$). (Tabela 20)

Tabela 53.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *off*

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana			p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	%	
Czas spędzony w stanie <i>off</i> [h/dzień]	12 tyg.	316	6,75 (2,35)	292	2,82 (2,54)	–	-3,93 (bd)	bd	<0,001
	54 tyg.			250	2,21 (1,97)	–	-4,54 (bd)	bd	<0,001
	Ostatnia wizyta			307	2,32 (2,05)	307	-4,4 (2,89)	65,6	IS p<0,001

C.4.1.3 Czas spędzony w stanie *on*

Wśród pacjentów leczonych DD odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu spędzonego w stanie *on* bez uciążliwych dyskinez. Zmiana ta utrzymywała się do 54 tygodnia. Co więcej odnotowano również istotną statystycznie redukcję czasu *on* z uciążliwymi dyskinezami, która w czasie ostatniej wizyty wyniosła $-0,36 \pm 2,77$ h/dzień (Tabela 54).

Tabela 54.
Zmiana czasu spędzonego w stanie *on*

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana			p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	%	
Czas spędzony w stanie ON, bez uciążliwych dyskinez [h/dzień]	12 tyg.	316	7,65 (2,45)	292	12,2 (3,05)	–	4,55	–	<0,001
	54 tyg.			250	12,69 (2,63)	–	5,04	–	<0,001
	ostatnia wizyta			307	12,44 (2,79)	307	4,8 (3,4)	62,9	<0,001
Czas spędzony w stanie ON z uciążliwymi dyskinezami [h/dzień]	12 tyg.	316	1,61 (2,03)	292	0,98 (2,04)	–	-0,63	–	<0,001
	54 tyg.			250	1,11 (1,88)	–	-0,5	–	<0,01
	ostatnia wizyta			307	1,24 (2,1)	307	-0,36 (2,77)	22,5	p=0,023

C.4.1.4 UPDRS IV

Stosowanie DD przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy wyniku w skali UPDRS IV, dotyczącej komplikacji późnego okresu choroby w postaci dyskinez i fluktuacji motorycznych, w stosunku do wartości początkowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Zmiana wyniku UPDRS IV

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana		p	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)		%
UPDRS IV ogółem	Ostatnia wizyta	287	9,2 (2,9)	287	–	287	-3,5 (3,5)	–	<0,001
	12 tyg.			287	–	279	-1,5	–	<0,001
UPDRS IV (pytania 32,33,34)	54 tyg.	292	3,7 (2,4)	287	–	251	1,3	–	<0,001
	Ostatnia wizyta			287	–	251	1,3	–	<0,001

Wyższy wynik w skali UPDRS IV wskazuje na większą niesprawność.

C.4.2. Ocena funkcji motorycznych

Ocenę funkcji motorycznych przeprowadzono przy użyciu skali UPDRS III. W badaniu obserwowano istotne statystycznie zmianę zarówno po 12 tygodniach, jak i po 54 tygodniach leczenia DD w stosunku do wartości wyjściowych (Tabela 56).

Tabela 56.
Zmiana wyniku UPDRS III

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana		p	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)		%
UPDRS III (w stanie on)	12 tyg.			–	–	279	-8,5	–	<0,001
	54 tyg.	291	28,8 (13,7)	–	–	251	-8	–	<0,001
	ostatnia wizyta			286	–	286	-7,4 (13,2)	–	<0,001

C.4.3. Aktywność życia codziennego

W badaniu oceniano aktywność pacjentów w aspekcie wykonywania codziennych czynności za pomocą skali UPDRS II. Wykazano istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do zmiany wyniku UPDRS II w stosunku do wartości początkowych co odzwierciedla wzrost niezależności pacjentów związaną z wykonywaniem czynności życia codziennego. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.
Zmiana wyniku UPDRS II

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana		p	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)		%
UPDRS II (w stanie on)	12 tyg.			–	–	279	-5	–	<0,001
	54 tyg.	293	17,4 (16,6)	–	–	251	-4,2	–	<0,001
	ostatnia wizyta			288	–	288	-4,4 (6,5)	–	<0,001

C.4.4. Ocena funkcji neuropsychicznych i nastroju

Ocenę funkcji neuropsychicznych i nastroju przeprowadzono przy użyciu skali UPDRS I. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmiany wyniku w stosunku do wartości wyjściowych (Tabela 58).

Tabela 58.
Zmiana wyniku UPDRS I

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana		p	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)		%
UPDRS I	ostatnia wizyta	288	2,2 (1,9)	–	–	288	0 (1,8)	–	0,974

C.4.5. Poprawa w skali ogólnego wrażenia klinicznego

W badaniu Fernandez 2014 oceniano poprawę w skali ogólnego wrażenia klinicznego w opinii badacza (CGI-I). Wykazano, że stosowanie DD związane było z istotną statystycznie większą poprawą kliniczną mierzoną na ostatniej wizycie. Co więcej odsetek pacjentów z bardzo dużą lub dużą poprawą wyniósł odpowiednio 22,4% oraz 55,50%. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 59, Tabela 60).

Tabela 59.
Wynik ciągłe CGI-I dla DD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana			p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (SD)	%	
CGI-I	12 tyg.	316	4,85 (0,84)	302	2,21 (0,96)	–	-2,64	–	–
	54 tyg.			271	1,99 (0,83)	–	-2,86	–	–
	ostatnia wizyta			316	2,1 (0,95)	–	-2,75	–	<0,001

Tabela 60.
Wyniki dychotomiczne CGI-I dla DD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	%	p
CGI-I odsetek pacjentów z bardzo dużą poprawą	Ostatnia wizyta	22,40%	–
CGI-I odsetek pacjentów z dużą poprawą		55,50%	–
CGI-I odsetek pacjentów z minimalną poprawą		13,70%	–
CGI-I odsetek pacjentów bez zmian		3,10%	–
CGI-I odsetek pacjentów z minimalnym pogorszeniem		2,80%	–
CGI-I odsetek pacjentów z dużym pogorszeniem		1,00%	–
CGI-I odsetek pacjentów z bardzo dużym pogorszeniem		0,00%	–

C.4.6. Jakość życia

W badaniu Fernandez 2014 raportowano wpływ terapii na zmianę jakości życia ocenianej przy użyciu skali swoistej dla choroby Parkinsona (PDQ-39) oraz za pomocą skali uniwersalnej (EQ-5D, EG-VAS). Ponadto obciążenie opiekuna analizowano na podstawie skali Zarita.

Porównanie jakości życia pacjentów leczonych DD za pomocą skali PDQ-39 wykazało istotną statystycznie zmianę dla porównania wartości początkowej z wartością uzyskaną w 12 tygodniu leczenia, w odniesieniu do poprawy we wszystkich analizowanych domenach za wyjątkiem wsparcia ze strony otoczenia (Tabela 61). Odnotowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych DD, ocenianą w skali EQ-5D oraz EQ- VAS ($p < 0,001$) (Tabela 61).

Tabela 61.
Zmiana jakości życia dla DD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana		p	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD [95% CI]		%
PDQ-39 ogólna jakość życia	12			–	–	302	-10 [-25; 4,9]	–	<0,001
	54	320	42,8 (15,1)	–	–	273	-6,9 (14,1)	–	<0,001
	Ostatnia wizyta			317	35,8 (16,8)	317	-6,9 (14,1)	–	<0,001
PDQ-39 sprawność ruchowa	12	317	58,8 (22,8)	317	47,6 (26)	317	-11,2	23	<0,001
PDQ-39 aktywności dnia codziennego	12	317	50,7 (22,3)	317	42,4 (24,3)	317	-8,3	23	<0,001
PDQ-39 stan emocjonalny	12	317	39,4 (21,8)	317	35,2 (20,6)	317	-4,2	20	<0,001
PDQ-39 poczucie napiętnowania	12	317	32,5 (26)	317	23,3 (22,9)	317	-9,1	22	<0,001
PDQ-39 wsparcie ze strony otoczenia	12	315	17,2 (19,7)	315	16,9 (20)	315	-0,3	19	0,757
PDQ-39 funkcjonowanie poznawcze	12	317	27,2 (18,6)	317	22,7 (17,3)	317	-4,5	18	<0,001
PDQ-39 komunikowanie się	12	317	34,3 (20,4)	317	30,4 (22,1)	317	-3,9	19	<0,001
PDQ-39 dyskomfort somatyczny	12	317	46,2 (22,9)	317	40,5 (23)	317	-5,8	22	<0,001
EQ-5D	12			–	–	301	0,08 (0,22)	–	<0,001
	54	318	0,59 (0,20)	–	–	274	0,07	–	<0,001
	Ostatnia wizyta			313	–	313	0,064 (0,20)	–	<0,001
EQ-5D-VAS	12			–	–	299	-15,8 [-8,3; 40,2]	–	<0,001
	54	318	50,2 (21)	–	–	274	14 (25)	–	<0,001
	Ostatnia wizyta			313	–	313	14 (24,8)	–	<0,001
Skala Obciążenia Opiekuna wg Zarita	12	172	27,1 (13,2)	172	–	172	0,2 (10,8)	–	0,824

W skali PDQ-39 wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia. W skali EQ-5D VAS wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. W skali EQ-5D dodatni wynik oznacza poprawę. W skali obciążenia opiekuna wg Zarita wyższy wynik oznacza większe obciążenie.

C.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Fernandez 2014 wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 92% pacjentów, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 32% pacjentów zaś zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 7% pacjentów leczonych DD. Co więcej odnotowano 7 zgonów u pacjentów leczonych DD, przyczyną zgonu było samobójstwo u 2 pacjentów, liczne

powikłania, wyniszczenie i udar mózgu u kolejnych 3 pacjentów, zaś 2 pozostałe zgony sklasyfikowano jako zgony o nieznannej etiologii. (Tabela 28).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: ból brzucha, ból oraz komplikacje związane z procedurą, nudności oraz wystąpienie nadmiaru tkanki ziarninowej (Tabela 62).

Tabela 62.
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania DD vs BSC

Punkt końcowy	OB [tyg.]	n	N	%	p
AE	54	298	324	92	bd
SAE	54	105	324	32	bd
Przerwanie terapii z powodu AE	54	22	324	7	bd
Zgony (w okresie leczenia LCIG lub w ciągu 30 dni po usunięciu PEG-J)	54	7	324	2	bd
Szczegółowe AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów					
Komplikacje związane z procedurą umieszczania urządzenia	54	113	324	35	bd
Ból brzucha	54	101	324	31	bd
Ból związany z procedurą	54	67	324	21	bd
Nudności	54	54	324	17	bd
Nadmiar tkanki ziarninowej	54	52	324	16	bd
Pooperacyjne zakażenie rany	54	50	324	15	bd
Upadek	54	49	324	15	bd
Zaparcia	54	47	324	15	bd
Bezsenna	54	44	324	14	bd
Rumień w miejscu nacięcia	54	42	324	13	bd
Niepokój	54	40	354	11	bd
Zakażenie dróg moczowych	54	37	324	11	bd
AE specjalnego zainteresowania związane z urządzeniem/procedurą	54	222	324	69	bd
Szczegółowe AE specjalnego zainteresowania raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów					
Pierwotne komplikacje związane z umieszczeniem urządzenia	54	109	324	34	bd
Ból brzucha	54	86	324	27	bd
Ból związany z procedurą	54	66	324	20	bd
Nadmiar tkanki ziarninowej	54	50	324	15	bd
Pooperacyjne zakażenie rany	54	49	324	15	bd
Rumień w miejscu nacięcia	54	41	324	13	bd

Punkt końcowy	OB [tyg.]	n	N	%	p
Inne AE raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów					
AE związane z aspiracją	54	48	324	15	bd
AE związane z utratą masy ciała	54	50	324	15	bd

C.6. Wnioski końcowe

Na podstawie wyników dużego prospektywnego badania obserwacyjnego Fernandez 2014, w którym okres obserwacji wynosił do 54 tyg. wykazano, że stosowanie DD w populacji z zaawansowanym PD i zaburzeniami motorycznymi:

- prowadzi do znamiennej statystycznie poprawy jakości życia pacjentów (skala PDQ-39 i EQ-5D) oraz poprawy ich ogólnej kondycji fizycznej mierzonej jako wzrost częstości osiągnięcia funkcjonalnego stanu *on* (stan *on* niepowikłany dyskinezami lub z dyskinezami w stopniu łagodnym +63%) przy jednoczesnej redukcji umiarkowanych lub ciężkich stanów *off* (-69%)
- przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy wyniku w skali UPDRS IV, dotyczącej komplikacji późnego okresu choroby w postaci dyskinez i fluktuacji motorycznych, skali UPDRS III dotyczącej oceny funkcji motorycznych oraz skali UPDRS II dotyczącej aktywności życia codziennego.
- związane jest z istotną statystycznie większą poprawą kliniczną mierzoną w skali CGI-I (odsetek pacjentów z bardzo dużą lub dużą poprawą wyniósł odpowiednio 22,4% oraz 55,5%).
- jest ogólnie dobrze tolerowane, jednak wiąże się z występowaniem AE u 92% pacjentów, przy czym większość AE ma charakter łagodny (SAE odnotowano u 32% pacjentów a AE prowadzące do utraty z badania u 7% pacjentów).

C.7. Porównanie badań Olanow 2014 i Fernandez 2014

Wprowadzenie

W analizie klinicznej podstawowa ocena efektywności Duodopy względem BSC oparta jest na wynikach randomizowanego badania Olanow 2014. Ze względu na strukturę modelu ekonomicznego wykorzystywanego w ramach przedmiotowej analizy HTA, niezbędne było zgromadzenie danych pozwalających opisać rozkład pacjentów do stanów zdrowia określonych za pomocą skali Hoehn & Yahr, a także do stanów zdrowia określonych na podstawie czasu trwania zaburzeń motorycznych (stany *off*).

W ramach badania Olanow 2014 ocena stanu zdrowia w skali H&Y nie była przedmiotem oceny. W przypadku oceny nasilenia zaburzeń motorycznych raportowano natomiast średnie wartości parametrów (czas *on*, czas *off*, UPDRS IV), co nie pozwala na precyzyjne określenie rozkładu chorych

do stanów zdrowia. W innych badaniach odnalezionych w ramach analizy klinicznej (Nyholm 2003, Nyholm 2005) również nie zidentyfikowano odpowiednich danych, co więcej wiarygodność metodologiczna oraz ograniczenia projektowe tych badań uniemożliwiłyby wiarygodne uzupełnienie parametrów modelu (patrz Aneks B.5)

W związku z tym w obliczeniach analizy ekonomicznej efektywność DD przyjęto na podstawie niepublikowanych danych z badania Fernandez 2014. W dalszej części rozdziału zestawiono porównanie charakterystyk populacji oraz uzyskanych wyników między badaniami Olanow 2014 a badaniem Fernandez 2014.

Porównanie obu badan ma na celu określenie, czy i w jaki sposób wykorzystanie danych z badania obserwacyjnego zamiast randomizowanego może wpływać na końcowe wyniki analizy.

Porównanie wyników badań Olanow 2014 oraz Fernandez 2014

W poniższej tabeli zestawiono charakterystyki badań Olanow 2014 oraz Fernandez 2014. Skupiono się na określeniu charakterystyk początkowych pacjentów włączonych do obu badań, przy czym porównanie dotyczy pacjentów zrandomizowanych do ramienia DD z badania Olanow 2014 z populacją badania Fernandez 2014 (pacjenci przydzieleni losowo do ramienia BSC nie stanowili przedmiotu tej subanalizy). W ramach porównania populacji, dokonano oceny czy wartości średnie dla danych charakterystyk różnią się od siebie w sposób znamieny statystycznie. Szczegóły zestawiono w tabeli (Tabela 63).

Tabela 63.
Porównanie charakterystyk pacjentów w badaniach Olanow 2014 oraz Fernandez 2014

Punkt	Olanow 2014	Fernandez 2014	p*	
Metodyka	RCT, 12 tyg. DD vs BSC	nRCT, 54 tyg. DD	-	
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 30 lat, z zaawansowaną postacią PD (wg UK Brain Bank), powikłaną stanami off (łączny czas trwania stanów off co najmniej 3 godz. w ciągu dnia), które nie mogą być skutecznie kontrolowane za pomocą zoptymalizowanej terapii		-	
Terapia	DD + BSC	DD	DD	-
Liczba pacjentów	71	37	354	-
Wiek [lata]	64,37 (8,29)	63,7 (9,5)	64,1 (9,1)	0,81
Długość trwania choroby [lata]	10,86 (5,15)	10,0 (4,6)	12,5 (5,5)	0,002
Czas w stanie off [h/d]	6,64 (1,92)	6,3 (1,7)	6,75 (2,35)	0,14
Czas w stanie on z uciążliwymi dyskinezami [h/d]	1,0 (1,64)	1,0 (1,6)	1,61 (2,03)	0,03
UPDRS I	1,8 (1,74)	1,8 (1,7)	2,2 (1,9)	0,18
UPDRS II	11,7 (6,90)	11,6 (6,9)	17,4 (6,6)	<0,0001
UPDRS III	20,21 (10,95)	18,1 (9,9)	28,8 (13,7)	<0,0001

Punkt	Olanow 2014		Fernandez 2014	p*
Dzienna dawka lewodopy [mg]	1061,95 (427,76)	1005,4 (373,6)	1082,9 (582,1)	0,26

* Dla porównania danych wyjściowych dla pacjentów z ramienia DD z badania Olanow 2014 i badania Fernandez 2014

Jak wynika z przeprowadzonego porównania, populacja włączona do badania Fernandez 2014 jest bardziej obciążona wyjściowo pod względem czasu trwania choroby, występowania dyskinez u chorych w fazie *on*. Również ocena aktywności życia codziennego (UPDRS II) oraz funkcjonowania motorycznego (UPDRS III) może wskazywać na większe zaawansowanie choroby niż wśród chorych leczonych DD z badania Olanow 2014. Biorąc jednak pod uwagę parametr, który implementowany jest do modelu ekonomicznego tj. średni czas trwania stanów *off*, można przyjąć, że populacje badane nie różnią się znacząco, co więcej zbliżone są do populacji zdefiniowanej na potrzeby wniosku refundacyjnego.

W kolejnej tabeli zestawiono wyniki w zakresie uzyskanej efektywności DD w obu badaniach. Badanie Olanow 2014 było badaniem 12-tygodniowym, dlatego też uwzględniono wyniki jego fazy przedłużonej, co pozwoliło na porównanie wyników w zbliżonych punktach czasowych. W przypadku badania Fernandez 2014 uwzględniono wyniki uzyskane po 52 tyg. leczenia lub w momencie ostatniej obserwacji, w zależności od sposobu prezentacji wyników tj. dostępności miary rozrzutu. Należy także zauważyć, iż w analizie dla badania Olanow 2014 uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane wśród pacjentów przyjmujących DD przez cały okres trwania badania tj. od dnia 0 do 64 tyg. (lub ostatniej wizyty przeprowadzonej w trakcie fazy przedłużonej badania) względem wartości *baseline*.

Tabela 64.
Porównanie wyników w zakresie skuteczności Duodopy w badaniach Olanow 2014 oraz Fernandez 2014

Punkt końcowy	Olanow 2014 (ramię DD)			Fernandez 2014	p*
	faza randomizacji (12 tyg.) ^a	faza przedłużona (12 → 64 tyg.)	0 → 64 tyg.		
Czas w stanie OFF [h/d]	-4,04 (0,65)	-0,42 (2,67)	-4,46 (4,59)	-4,4 (2,89)	0,94
Czas spędzony w stanie ON, bez uciążliwych dyskinez [h/d]	4,11 (0,75)	1,00 (2,58)	5,11 (4,79)	4,8 (3,4)	0,72
UPDRS II (w stanie ON)	-1,8 (1,3)	0,5 (3,4)	-1,3 (8,20)	-4,4 (6,5)	0,04
UPDRS III (w stanie ON)	-1,5 (2,4)	1,5 (7,0)	0 (15,46)	-7,4 (13,2)	0,01
UPDRS IV (ogółem)	-1,1 (0,7)	-1,6 (2,5)	-2,7 (4,73)	-3,5 (3,5)	0,35
CGI-I (wartość końcowa)	2,3 (0,4)	2,1 (1,2)	2,2 (1,9)	1,99 (0,83) ^a 2,10 (0,95) ^b	0,50 ^a 0,77 ^b
PDQ-39 ogólna jakość życia	-10,9 (3,3)	1,5 (12,7)	-9,4 (22,82)	-6,9 (14,1)	0,54
EQ-5D-VAS	5,2 (4,3)	-0,9 (15,1)	4,3 (28,95)	14 (25)	0,06

Dane zaprezentowano jako średnia (SD) za wyjątkiem fazy randomizacji w badaniu Olanow 2014, gdzie dane to średnia (SE)

a) Dane dla 52 tyg.;

b) Dane dla ostatniej wizyty

Jak wskazują wyniki przeprowadzonego porównania, średnia zmiana wartości ocenianych parametrów w obu badaniach była zbliżona. Istotne różnice otrzymano wyłącznie w przypadku oceny UPDRS II oraz UPDRS III, gdzie w badaniu Fernandez 2014 stwierdzono uzyskanie lepszych wyników. Wynik ten nie wpływa jednak na wnioskowanie, gdyż istotne klinicznie punkty końcowe w przedmiotowej populacji tj. spadek liczby godzin spędzanych w stanie *off* oraz wzrost liczby godzin spędzanych w fazie *on* bez uciążliwych dyskinez w ciągu dnia w obu badaniach jest zbliżony, a otrzymane różnice nie są istotne statystycznie.

ANEKS D. WYKORZYSTANE SKALE I NARZĘDZIA

D.1. Charakterystyka skal stosowanych w badaniach klinicznych

Tabela 65.
Skala UPDRS wykorzystywana do oceny stopnia nasilenia objawów choroby Parkinsona

I. STAN INTELEKTUALNY I ZABURZENIA NASTROJU	
1. Zaburzenia funkcjonowania intelektualnego	
0.	brak
1.	niewielkie zaburzenia pamięci z częściowym zachowaniem pamięci świeżej, bez innych zaburzeń
2.	zaburzenia pamięci średniego stopnia, zaburzenia orientacji, trudności w rozwiązywaniu bardziej skomplikowanych problemów; niewielkie, ale wyraźne zaburzenia możliwości funkcjonowania, z konieczną niekiedy stymulacją ze strony otoczenia
3.	zaburzenia pamięci znacznego stopnia z zaburzeniami orientacji w czasie i, równie często, w miejscu; duże trudności w rozwiązywaniu problemów
4.	duże zaburzenia pamięci z zachowaniem orientacji jedynie co do własnej osoby; nieumiejętność rozwiązywania problemów ani oceny sytuacji; konieczna pomoc ze strony otoczenia, chory nie może pozostawać sam w domu
2. Zaburzenia myślenia (w związku z otępieniem lub intoksykacją lekami)	
0.	brak
1.	bardzo żywe marzenia senne (vivid dreams)
2.	łagodne halucynacje z zachowanym wglądem
3.	sporadyczne halucynacje (mogą być częste) bez zachowanego wglądu, mogące utrudniać codzienne funkcjonowanie
4.	stałe halucynacje, delirium lub pełna psychoza; konieczność opieki ze strony otoczenia
3. Depresja	
0.	brak
1.	okresy obniżonego nastroju lub poczucia winy, trwające nie dłużej niż kilka dni lub tydzień
2.	okresy depresji trwające dłużej niż tydzień
3.	długotrwała depresja z objawami vegetatywnymi (bezsenna, anoreksja, utrata wagi, utrata zainteresowań)
4.	długotrwała depresja z objawami vegetatywnymi, myśli lub zamierzenia samobójcze
4. Motywacja – inicjatywa	
0.	normalna
1.	bierność nieco większa niż normalnie
2.	utrata inicjatywy i brak zainteresowań dla pewnych nierutynowych czynności
3.	utrata inicjatywy i brak zainteresowania dla rutynowych, codziennych czynności
4.	całkowita utrata inicjatywy i zainteresowań
II. ŻYCIE CODZIENNE (NALEŻY OCENIAĆ DLA FAZY ON I OFF)	
5. Mowa	

0.	normalna
1.	niewielkie zaburzenia mowy, ale bez trudności w rozumieniu
2.	zaburzenia mowy średniego stopnia; niekiedy chory musi kilkakrotnie powtarzać zdania, aby być zrozumiany
3.	zaburzenia mowy znacznego stopnia; chory musi wielokrotnie powtarzać zdania, aby być zrozumiany
4.	duże zaburzenia mowy; prawie stałe trudności z byciem zrozumianym
6. Ślinienie się	
0.	normalne
1.	niewielki nadmiar śliny; może dochodzić do wypływu śliny z ust w czasie snu
2.	ślinotok średniego stopnia; niekiedy wypływ śliny z ust również w ciągu dnia
3.	wyraźny ślinotok z okresowym wypływem śliny z ust
4.	stały wypływ śliny z ust, z koniecznością ciągłego używania chusteczki
7. Polykanie	
0.	normalne
1.	rzadkie krztuszenie się
2.	sporadyczne krztuszenie się
3.	konieczność stosowania pokarmu półpłynnego
4.	odżywianie możliwe jedynie przez sondę żołądkową lub gastrostomię
8. Pismo	
0.	normalne
1.	niewielkie spowolnienie przy pisaniu lub początki mikrografii
2.	wyraźne spowolnienie przy pisaniu lub mikrografia; pismo jest nadal czytelne
3.	wyraźne trudności przy pisaniu; nie wszystkie napisane słowa dają się odczytać
4.	większość słów całkowicie nieczytelna
9. Jedzenie i posługiwanie się sztućcami	
0.	normalne
1.	niewielkie spowolnienie i niezręczność, ale chory nie wymaga pomocy
2.	chory daje sobie radę z większością posiłków, ale jest wyraźnie spowolniony i niezręczny
3.	chory wymaga pomocy przy posiłkach, ale może dawać sobie radę, bardzo wolno, samodzielnie
4.	wymaga karmienia
10. Ubieranie się	
0.	normalne
1.	niewielkie spowolnienie, ale chory nie wymaga pomocy
2.	chory wymaga pomocy przy zapinaniu guzików lub wkładaniu rąk do rękawów
3.	chory wymaga istotnej pomocy; tyko niektóre części ubrania może założyć sam
4.	chory bezsilny
11. Utrzymywanie czystości i higieny	
0.	normalne

1.	chory jest spowolniały, ale nie potrzebuje pomocy
2.	chory potrzebuje pomocy przy niektórych czynnościach (prysznic, kąpiel); jest bardzo spowolniały przy wykonywaniu zabiegów higienicznych
3.	chory potrzebuje pomocy przy myciu się, czyszczeniu zębów, czesaniu i kąpieli
4.	konieczność cewnika do pęcherza lub innych pomocy mechanicznych
12. Obracanie się w łóżku, korzystanie z kołdry i prześcieradła	
0.	normalne
1.	niewielkie spowolnienie i niezręczność, ale chory nie potrzebuje pomocy
2.	chory obraca się na łóżku z bardzo dużym trudem, ale samodzielnie
3.	chory jest w stanie jedynie zapoczątkować ruch, ale nie potrafi ani samodzielnie obrócić się na łóżku, ani poprawić prześcieradła czy kołdry
4.	chory całkowicie zależny od otoczenia
13. Upadki niewynikające z „dreptania”	
0.	brak
1.	upadki rzadkie
2.	upadki sporadyczne, jednak rzadziej niż raz dziennie
3.	średnio jeden raz dziennie
4.	liczne codzienne upadki
14. „Dreptanie”	
0.	brak
1.	rzadko, mogą też występować trudności z ruszaniem z miejsca
2.	sporadyczne dreptanie w czasie chodzenia
3.	częste dreptanie, niekiedy powodujące upadki
4.	częste upadki w następstwie dreptania
15. Chód	
0.	normalny
1.	niewielkie zaburzenia, pociąganie nogami, ograniczone balansowanie
2.	zaburzenia chodu średniego stopnia; w zasadzie chory nie wymaga pomocy przy chodzeniu
3.	zaburzenia chodu znacznego stopnia; chory wymaga pomocy
4.	chory nie jest w stanie chodzić nawet z pomocą
16. Drżenie	
0.	brak
1.	drżenie niewielkie i rzadko widoczne
2.	drżenie średniego stopnia, sprawiające pewne trudności choremu
3.	wyraźne drżenie, utrudniające niektóre czynności
4.	duże drżenie, utrudniające większość czynności
17. Zaburzenia czuciowe związane z parkinsonizmem	

0.	brak
1.	rzadkie parestezje, niewielkie bóle
2.	częste parestezje, nieprzeszkadzające w funkcjonowaniu
3.	częste bolesne parestezje
4.	bardzo silny ból
III. BADANIE UKŁADU RUCHOWEGO (CZĘŚĆ MOTORYCZNA)	
18. Mowa	
0.	normalna
1.	niewielka utrata ekspresji lub/i mowa nieco cichsza
2.	monotonia głosu, mowa nieco bełkotliwa, ale całkowicie zrozumiała
3.	wyraźne zaburzenia mowy; duże trudności w jej rozumieniu
4.	mowa niezrozumiała
19. Wyraz twarzy	
0.	normalny
1.	niewielka hipomimia; może sprawiać wrażenie normalnej małej ekspresyjności
2.	niewielkie, ale wyraźne zmniejszenie ekspresyjności twarzy
3.	hipomimia średniego stopnia; często wpółotwarte usta
4.	maskowatość twarzy; znacznego stopnia lub całkowita utrata ekspresji twarzy; usta uchylone (0,6 cm lub więcej)
20. Drżenie spoczynkowe	
0.	brak
1.	niewielkie i rzadko występujące
2.	drżenie o niewielkiej amplitudzie, ale stale obecne – a bo sporadyczne drżenie o średniej amplitudzie
3.	drżenie o średniej amplitudzie, ale występujące przez większą część dnia
4.	drżenie o dużej amplitudzie, występujące prawie stale
21. Drżenie zamiarowe lub drżenie pozycyjne rąk	
0.	brak
1.	niewielkie, występujące w czasie wykonywania czynności
2.	drżenie o średniej amplitudzie, widoczne w czasie wykonywania czynności
3.	drżenie o średniej amplitudzie zarówno w czasie wykonywania czynności, jak i pozycyjne
4.	duże drżenie utrudniające jedzenie
22. Sztywność (oceniana w czasie ruchu biernego u chorego siedzącego, nie należy zwracać uwagi na objaw „koła zębatego”)	
0.	brak
1.	minimalna lub pojawiająca się tylko przy próbach uwrażliwiających (próba Fromenta)
2.	niewielka lub średniego stopnia
3.	wyraźna, ale nieupośledzająca możliwości ruchu kończyną
4.	duża; wyraźnie upośledza ruchy

23. Szybkie ruchy palców (chory wykonuje szybkie ruchy przeciwstawiania kciuka i palca wskazującego)	
0.	normalne
1.	niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
2.	zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
3.	zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
4.	prawie lub zupełnie niewykonalne
24. Ruchy dłoni (chory otwiera i zamyka pięść, starając się wykonywać szybkie ruchy o maksymalnej amplitudzie, każdą dłonią oddzielnie)	
0.	normalne
1.	niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
2.	zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
3.	zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
4.	prawie lub zupełnie niewykonalne
25. Szybkie ruchy naprzemienne (ruch pronacji-supinacji dłoni, równocześnie obu dłoni)	
0.	normalne
1.	niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
2.	zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
3.	zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
4.	prawie lub zupełnie niewykonalne
26. Szybkie ruchy kończyn dolnych (chory uderza piętą o podłogę, podnosząc całą stopę do góry; amplituda tego ruchu powinna wynosić około 7,5 cm)	
0.	normalne
1.	niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
2.	zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
3.	zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
4.	prawie lub zupełnie niewykonalne
27. Wstawanie z krzesła (chory wstaje z krzesła bez pomocy rąk)	
0.	normalne
1.	chory jest nieco spowolniony lub potrzebuje więcej niż jednej próby podniesienia się
2.	chory wstaje, pomagając sobie rękoma
3.	tendencja do upadku do tyłu; chory potrzebuje kilku prób, ale potrafi wstać bez pomocy
4.	chory nie potrafi wstać bez pomocy
28. Sylwetka	
0.	prawidłowo wyprostowana
1.	niezupełnie wyprostowana; lekkie pochylenie, które może być uznane za normę dla osoby w zaawansowanym wieku
2.	sylwetka wyraźnie pochylona, bez wątpliwości nieprawidłowa; może występować również niewielkie skrzywienie sylwetki na bok
3.	znaczne pochylenie sylwetki z kifozą

4.	duże pochylenie; sylwetka bardzo nieprawidłowa
29. Stabilność postawy (odpowiedź na nagłe pociągnięcie stojącego chorego za barki w tył; pacjent musi być o tym uprzedzony)	
0.	norma
1.	zaznaczona retropulsja, ale chory utrzymuje równowagę bez pomocy
2.	brak reakcji, chory może upaść, jeśli nie jest podtrzymany przez badającego
3.	brak stabilności postawy, chory może upaść, zanim zostanie przeprowadzona próba
4.	chory nie jest w stanie samodzielnie utrzymać pozycji stojącej
30. Ruszanie z miejsca, chód	
0.	norma
1.	chory idzie wolno, ciągnąc nogi, drobnymi krokami, ale bez dreptania i propulsji
2.	chory idzie z wyraźną trudnością, ale nie potrzebuje wcale albo potrzebuje tylko minimalnej pomocy; może pojawiać się dreptanie lub propulsja
3.	duże zaburzenia chodu z koniecznością korzystania z pomocy
4.	chory nie potrafi chodzić nawet z pomocą
31. Spowolnienie (połączenie spowolnienia ruchowego, trudności w rozpoczynaniu ruchu, zmniejszenia balansowania, zmniejszenia amplitudy ruchów)	
0.	brak
1.	minimalne spowolnienie, które może być jeszcze uznane za normę; możliwość zmniejszenia amplitudy ruchu
2.	niewielkie spowolnienie i zubożenie ruchów, wyraźnie patologiczne; ponadto wyraźnie mniejsza amplituda ruchu
3.	spowolnienie średniego stopnia, zubożenie ruchów i zmniejszenie amplitudy ruchu
4.	spowolnienie znacznego stopnia, zubożenie ruchów i zmniejszenie amplitudy ruchów
IV. KOMPLIKACJE PÓŹNEGO OKRESU CHOROBY	
A. Dyskinezy	
32. Czas trwania (jaką część dnia zajmują?)	
0.	nie występują
1.	1 do 25% dnia
2.	26 do 50% dnia
3.	51 do 75% dnia
4.	76 do 100% dnia
33. Stopień upośledzenia w wyniku dyskinez	
0.	żadne
1.	niewielkie
2.	średniego stopnia
3.	znacznego stopnia
4.	bardzo duże
34. Bolesność dyskinez	
0.	żadna

1.	lekka
2.	średniego stopnia
3.	znacznego stopnia
4.	dyskinezy bardzo bolesne
35. Dystonia wczesnego poranka	
0	brak
1	występuje
B. Fluktuacje	
36. Dające się przewidzieć stany off	
0	brak
1	występują
37. Nie dające się przewidzieć stany off	
0	brak
1	występują
38. Nagłe off	
0	brak
1	występują
39. Jaki procent dnia zajmuje stan off?	
0.	nie występuje
1.	1 do 25%
2.	26 do 50%
3.	51 do 75%
4.	76 do 100%
C. Inne powikłania	
40. Anoreksja, nudności lub wymioty	
0	brak
1	występują
41. Zaburzenia snu – bezsenność lub nadmierna senność	
0	brak
1	występują
42. Objawowa hipotonia ortostatyczna	
0	brak
1	występuje
V. STADIA CHOROBY WEDŁUG HOEHN & YAHR	
0	brak objawów chorobowych.
1	jednostronne objawy choroby
1.5	jednostronne objawy choroby plus objawy osiowe

2	obustronne objawy choroby bez zaburzeń równowagi
2.5	obustronne objawy choroby o niewielkim nasileniu, z zaznaczoną niepewnością przy badaniu stabilności postawy
3	obustronne objawy choroby o niewielkim lub średnim nasileniu, z wyraźnymi zaburzeniami stabilności postawy; chory nie wymaga pomocy ze strony otoczenia
4	znacznego stopnia upośledzenie sprawności ruchowej; chory jest nadal w stanie stać i chodzić bez pomocy
5	chory jest przykuty do wózka inwalidzkiego lub łóżka
VI. SKALA AKTYWNOŚCI ŻYCIA CODZIENNEGO WEDŁUG SCHWAB & ENGLAND	
100%	chory całkowicie niezależny od otoczenia
90%	chory całkowicie niezależny od otoczenia
80%	chory całkowicie niezależny w większości czynności
70%	chory potrzebuje pomocy w niektórych czynnościach
60%	chory częściowo zależny od otoczenia
50%	chory bardziej uzależniony od otoczenia
40%	chory bardzo uzależniony od otoczenia
30%	chory bardzo niewiele czynności może próbować wykonać samodzielnie
20%	chory niczego nie jest w stanie wykonać samodzielnie
10%	chory całkowicie zależny od otoczenia
0%	chory unieruchomiony w łóżku; zaburzenia niektórych czynności wegetatywnych (potykanie)

Według: S. Fahn, R.L. Elton i wsp. W: *Recent Developments in Parkinson's Disease*. T. 2, s. 293-304, Macmillan Healthcare Information, Plorhan Perk, NJ, 1987.

Tabela 66.
Krótką charakterystyka skal stosowanych w badaniach klinicznych

Skala/test	Definicja	Poprawę oznacza wynik:
PDQ-39 (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39) [202]	Kwestionariusz oceniający jakość życia u osób z PD. Składa się z 39 pytań i ocenia: mobilność, czynności życia codziennego, stan emocjonalny, piętno choroby, oparcie w najbliższych, funkcjonowanie poznawcze, porozumiewanie się oraz dyskomfort somatyczny. Wyniki mieszczą się w przedziale od 0 do 100 pkt.	malejący
EQ-5D (Euro Quality of Life Scale) [113, 203]	Kwestionariusz oceniający jakość życia składający się z 5 pytań (dla których istnieją 3-stopniowe możliwości odpowiedzi: 1 – brak problemów, 2 – niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, 3 – bardzo duże problemy/nasilenie) z zakresu możliwości ruchowych, samoopieki, codziennej aktywności, obecności i nasilenia dolegliwości bólowych oraz zaburzeń nastroju. W badaniu oceniano zmianę EQ-INDEX w zakresie -0,11 do 1,00. Skala EQ-VAS zawiera skalę VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>), na której chory ocenia swój stan zdrowia od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy).	wynik >0 (EQ-INDEX), rosnący (EQ-VAS)
UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)	Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona	malejący
CGI-I (Clinical Global Impression – Improvement) [204]	Skala oceniająca ogólne wrażenie poprawy pacjenta wg badacza. Skala CGI-I ocenia stan kliniczny w punktacji od 1 do 7 (1 – bardzo duża poprawa, 2 – duża poprawa, 3 – minimalna poprawa, 4 – brak zmiany, 5 – minimalne pogorszenie, 6 – duże pogorszenie, 7 – bardzo duże pogorszenie)	malejący

Skala/test	Definicja	Poprawę oznacza wynik:
ZBI (Zarit Burden Interview) [205]	Skala Obciążenia Opiekuna wg Zarita, składająca się z 22 pytań odnoszących się do doświadczeń opiekunów związanych z negatywnymi następstwami opieki nad chorym. Do każdego pytania przypisana jest 5-punktowa skala za pomocą której badany ocenia częstotliwość bądź nasilenie odczuć, doświadczeń, zdarzeń. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 88.	malejący

D.2. Formularz oceny wiarygodności badań

Tabela 67.
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

D.3. Formularze ekstrakcji danych z badania

Tabela 68.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 69.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	p ^a

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.